

メタルナイトレンを用いた quaternary 3-aminooxindole 単位の触媒的不斉構築を鍵とする chartelline類の全合成研究

著者	佐藤 茂樹
学位授与機関	Tohoku University
URL	http://hdl.handle.net/10097/53984

博士論文

メタルナイトレンを用いた quaternary 3-aminooxindole 単位の
触媒的不斉構築を鍵とする chartelline 類の全合成研究

東北大学大学院薬学研究科

創薬化学専攻

佐藤 茂樹

本学位論文は、下記の原著論文をもとに作成され、
東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

1. Highly enantioselective intramolecular aza-spiroannulation onto indoles using
chiral rhodium catalysis: asymmetric entry to the spiro- β -lactam core of chartellines
Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.*, **2009**, 6264-6266
2. An Expedient Route to a Potant Gastrin/CCK-B Receptor Antagonist (+)-AG-041R
Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7522-7524

目次

総論	1
本論	
第1章 キラルメタルナイトレンを用いた不斉アザスピロ環化反応による不斉四置換炭素の構築と3-アミノオキシインドール類の触媒的不斉合成	
第1節 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ を触媒としたアザスピロ環化反応の開発	24
第2節 キラルロジウムナイトレン錯体を用いたエナンチオ選択的なアザスピロ環化反応の検討	34
第3節 ガストリン/CCK-B 受容体アンタゴニスト AG-041R の合成とアザスピロ環化体の絶対配置の決定	43
第4節 エナンチオ選択性の発現機構	45
第2章 Chartelline 類の不斉全合成研究	
第1節 キラルなスピロ- β -ラクタム 53 の合成	49
第2節 菌頭カップリング反応によるインドールフラグメントとイミダゾールフラグメントの連結の検討	51
第3節 <i>cis</i> -オレフィンの構築に関する検討 (アルキンのシス還元)	54
第4節 <i>cis</i> -オレフィンの構築に関する検討 (Stille カップリング)	56
第5節 C2 位の増炭反応の検討	58
第6節 アルキニルイミダゾール 171 をカップリングパートナーとして用いた検討	60
第7節 α -アルコキシケトンをも有するイミダゾール 186 をカップリングパートナーとして用いた検討	63
結論	74
実験の部	77
引用文献	132
謝辞	138

略語表

本論文中において以下の用語および反応剤は下記のように略記した。

Ac	acetyl
AIBN	azobisisobutyronitrile
<i>Anal.</i>	elemental analysis
aq.	aqueous
Ar	Aryl
AZADO	azaadamantane- <i>N</i> -oxyl
Bu	butyl
<i>n</i> -Bu	normal-butyl = butyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
BF ₃ • OEt ₂	borontrifluoride diethyl ether complex
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
BNP	binaphthylphosphate
br	broad (spectral)
Bz	benzoyl
<i>c</i>	concentration
18-C-6	18-crown-6
°C	degree Celsius
calcd.	calculated
cap	ε-caprolactam
cat.	catalytic amount or catalyzed
CCK	cholecystokinin
CD	circular dichroism
cod	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentrated
COSY	correlated spectroscopy
Cp	cyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
d	day (s) or doublet (spectral)
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DBFOX	(<i>R, R</i>)-4,6-dibenzofurandiyl-2,2'-bis (4-phenyloxazoline)
DCE	1,2-dichloroethane

de	diastereomeric excess
dec.	decomposition
(DHQD) ₂ PHAL	<i>bis</i> (dihydroquinidino)phthalazine
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidone
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
DTBMP	di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine
<i>E</i>	entgegen
ED ₅₀	effective dose 50
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
ee	enantiomeric excess
EI	electron impact
EL	Electro-Luminescence
eq.	equivalent
esp	α , α , α' , α' -tetramethyl-1,3-benzenedipropionate
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
h	hour(s)
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrum
Hz	herz
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
IC ₅₀	inhibitory concentration
IR	infrared
<i>J</i>	coupling constant
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
lit.	literature

M	molar (mol/L) or molecular ion
Me	methy
1-MeAZADO	1-methyl-2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl
MEOX	methyl 2-oxazolidinone-4-carboxylate
Mes	mesityl
min	minute(s)
MOM	methoxymethyl
M.p.	melting point
MS	mass spectrometry or molecular sieves
<i>m/z</i>	mass to charge ratio
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
nap	4-methyl- <i>N</i> -(2-oxopiperidin-3-yl)benzenesulfonamide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NBSH	<i>p</i> -nitrobenzenesulfonyl hydrazine
N.D.	not detected
NHC	<i>N</i> -heterocyclic Carbene
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone
NMR	nuclear magnetic resonance
NR	no reaction
n.O.e. (NOE)	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ns	nitrobenzenesulfonyl
NTTL	<i>N</i> -naphthoyl- <i>tert</i> -leucinate
Nu	nucleophile
<i>o</i> -	ortho
<i>p</i> -	para
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
PTPA	<i>N</i> -phthaloyl- <i>l</i> -phenyl alaninate
PTPI	phthalimido-2-piperidinonate
PTTL	<i>N</i> -phthaloyl- <i>l</i> - <i>tert</i> -leucinate

PTV	<i>N</i> -phthaloyl- <i>l</i> -valinate
Py.	pyridine
rt	room temperature
sat.	saturated
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBS	<i>tert</i> -butyl-dimethylsilyl
TCE	1,1,2-trichloroethane
Tces	trichloroethylsulfonyl
TCPTAD	4,5,6,7-tetrachloro- <i>N</i> -phthaloyl- <i>l</i> -adamantyl glycinate
TCPTTL	4,5,6,7-tetrachloro- <i>N</i> -phthaloyl- <i>l-tert</i> -leucinate
TCPTTL	4,5,6,7-tetrachloro- <i>N</i> -phthaloyl- <i>l</i> -valinate
Temp.	temperature
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFPTTL	4,5,6,7-tetrafluoro- <i>N</i> -phthaloyl- <i>l-tert</i> -leucinate
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
tpa	triphenylacetyl
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
TPP	tetraphenylporphyrin
Ts	toluenesulfonyl
v/v	volume/volume
Z	zusammen

総論

有機合成化学は、1828年にFriedrich Wöhlerが無機物であるシアン酸アンモニウムを加熱し有機物である尿素を合成したことが始まりであるとされる。それから現代に至る約200年もの間に、多くの化学者が自然界がつくる有機分子の構造美と興味深い機能に魅了され、様々な有機化合物を構築する過程を通じて、合成化学は科学技術の中核領域を形成してきた。その結果、有機化合物、すなわち医薬品や石油製品、香料、食品添加物、化粧品、プラスチック等の高分子製品、有機ELなどの電子材料が化学者によって設計、合成され、我々の生活に欠かせないものとなってきた。

特に薬学において、有機合成化学は、創薬シーズの創出や医薬品の生産・工業化等、医薬品の開発に対し果たすべき役割が大きい。例えば、アルカロイドやテルペノイド等の様々な生理活性を有する二次代謝産物は、医薬品またはリード化合物となることから、活発な合成研究が展開されてきた。また、多くの合成化学者は新規かつ複雑・特異な骨格を有する有機化合物の構造に魅了され、いかに効率的にそのような天然物を合成するかという方法論の発展に寄与してきた。特に20世紀後半に目覚ましい発展を遂げた遷移金属触媒を用いたカップリング反応やメタセシス反応、触媒的不斉合成などは、素反応として数多くの研究者によって開発、改良され、今や複雑な骨格を有する多くの天然物、医薬品が合成可能となってきた。

しかし自然界にはこれら既存の合成方法論を用いても効率的に合成することが困難な有機化合物が未だ存在しており、より多様な創薬シーズの提供のためにも、複雑系においても目的の化合物のみを効率的に合成することができる有用な方法論、手法を編み出すべく、有機合成化学はより一層の発展を遂げなければならない。

インドールおよびその関連化合物は多くの天然物や生理活性物質、医薬品の構造中に基本骨格とするものが数多く見出されており、これらの研究を通じて薬学における有機化学の発展に寄与してきた。インドール誘導体の中でも、3位に不斉四級中心を有するオキシインドール類が天然から多く見出されている。これら天然物はトリプトファンやトリプタミンを基本骨格とする天然物から、酸化的修飾を受け、骨格転位を経て、生合成されていると考えられている¹ (Figure 1)。そして、この複雑で特異な骨格と興味深い生物活性を有するオキシインドール類は多くの合成化学者を魅了し、これまで多くの骨格構築法が開発されてきた。

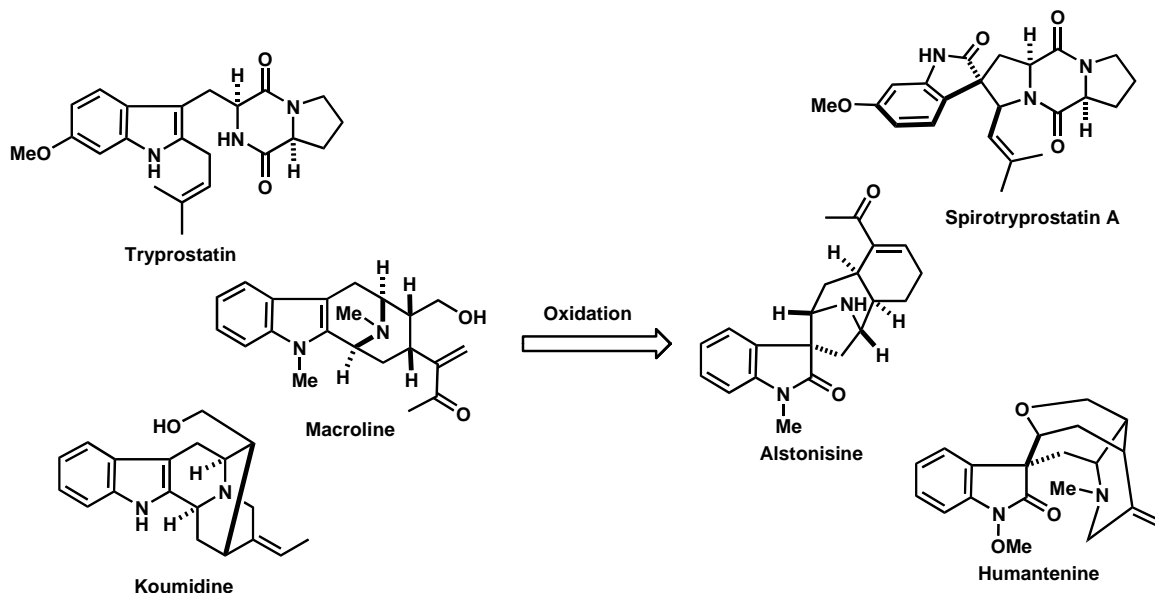


Figure 1 Indoles and Oxindoles

近年、特に、3 位に酸素原子や窒素原子等のヘテロ原子を有するオキシインドールは天然物、医薬品候補品の基本構造を成す重要な一群として認識されるようになった。その中でも 3-ヒドロキシオキシインドール類には、抗癌活性を有する donaxaridine² や chaetominine³、成長ホルモン分泌促進効果を有する SM-130686⁴ に代表される様々な生物活性を有する天然物、合成化合物が知られていた (Figure 2)。そのため、3-ヒドロキシオキシインドール類の不斉構築法は活発に研究が展開され、多くの合成法が報告されてきた (Figure 3)。3-ヒドロキシオキシインドールの触媒的不斉構築法は以下の 2 つに大別される。

「1．Isatin のケトンカルボニル炭素に対する求核剤のエナント選択的な付加^{4b,5a-f}」(Figure 3-1)

「2．オキシインドールのエナント選択的な水酸化^{5g}」(Figure 3-2)

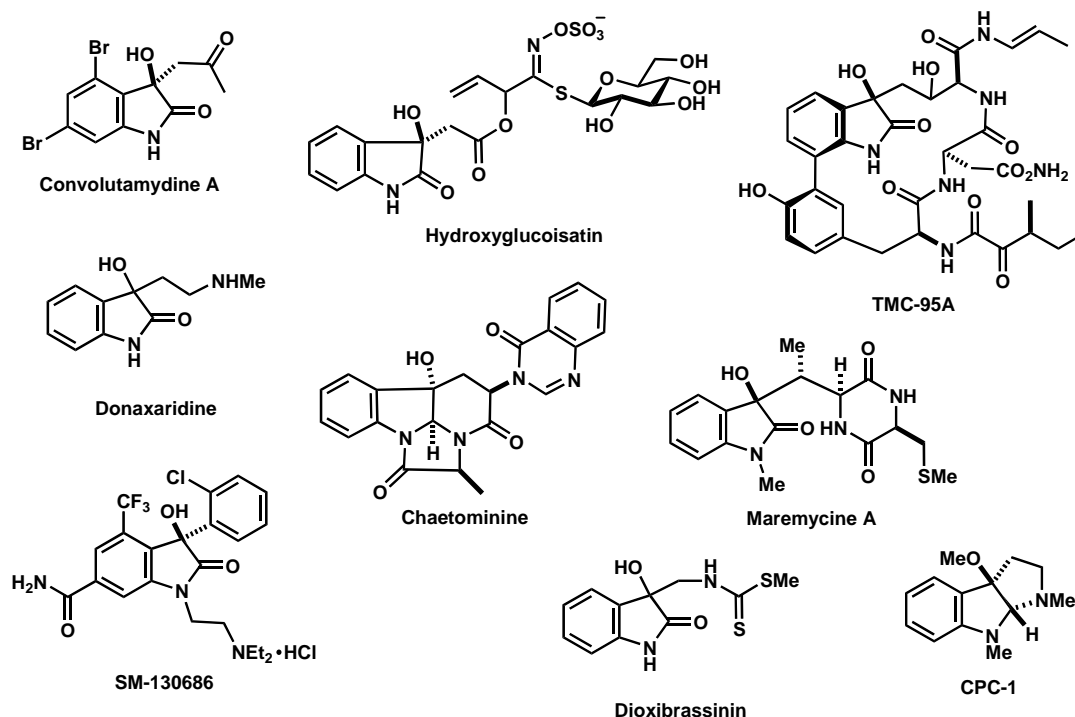


Figure 2 3-Hydroxyoxindoles

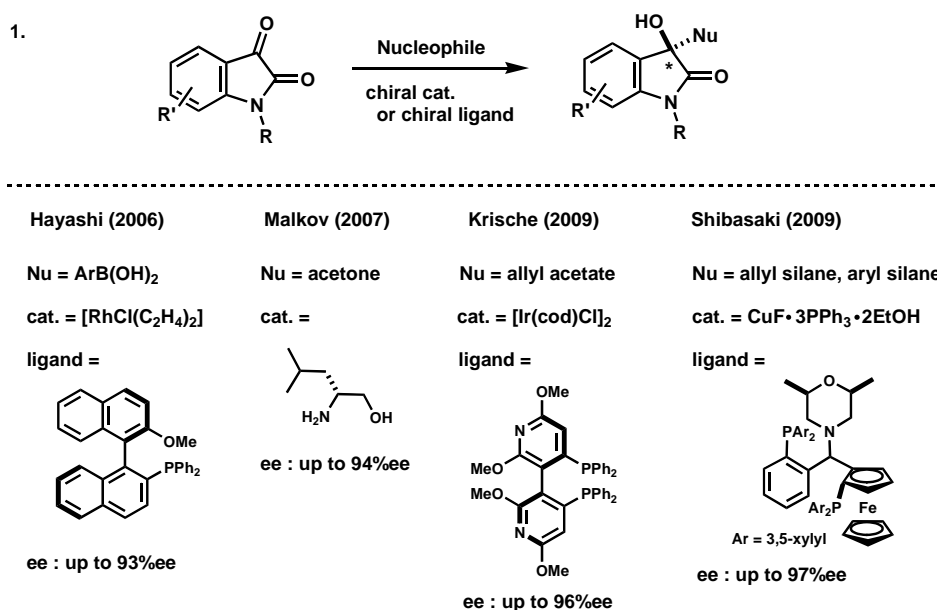


Figure 3-1 Synthesis of chiral 3-hydroxyoxyindoles

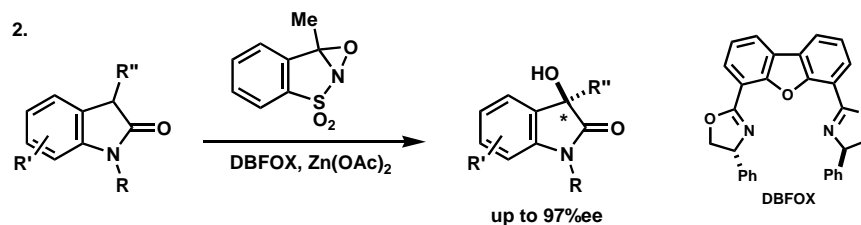


Figure 3-2 Synthesis of chiral 3-hydroxyoxindoles

しかしその一方で、3 位にアミノ基を有する四置換オキシインドールは、興味深い薬理活性を有する合成化合物 [gastrin/CCK-B 受容体アンタゴニスト:AG-041R (2)⁶、抗鬱抗不安薬:SSR-149415⁷、新規抗マラリア活性:NITD609⁸] や複雑で特異な骨格を有する天然物 [chartelline (1)⁹、psychotrimine¹⁰] があるにも関わらず、その触媒的不斉構築法に関しては、著者が研究を開始した時点では報告例がなく、未開拓な分野の 1 つであった (Figure 4)。それ故、3 位に窒素原子を含む四置換オキシインドールまたはその合成等価体を高エナンチオ選択的に構築する手法の開発は、有機合成化学や創薬化学の発展に繋がる基盤技術となると考えた。

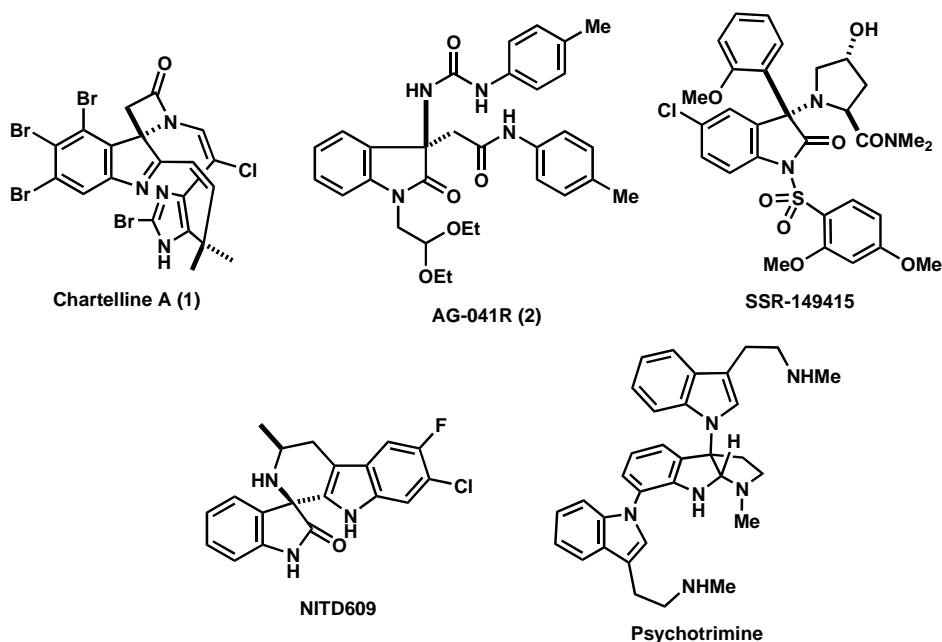


Figure 4 3-Aminooxindoles

以上のような背景の下、著者は、インドール骨格の 3 位に窒素原子を含んだ不斉四置換炭素を構築する手法として、「キラルメタルナイトレン錯体を用いたエナンチオ選択的アザスピロ環化反応」を開発し、この反応を基軸とする全合成研究を通じて有用性を実証する本研究を着想した。

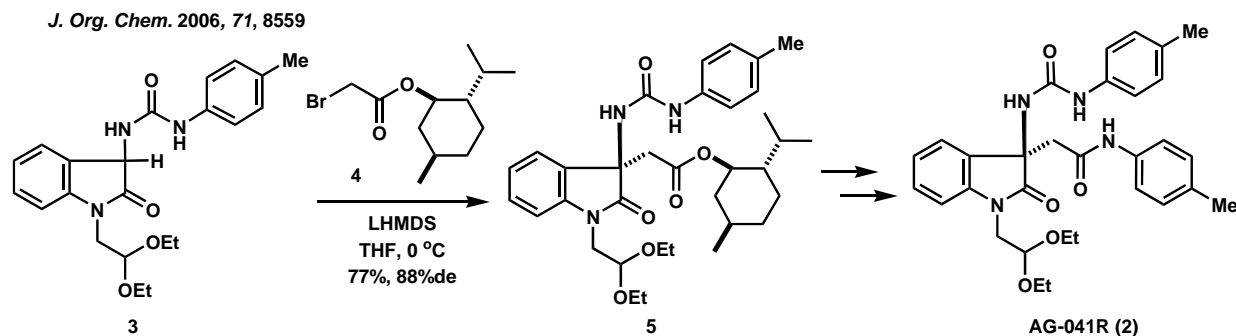
1. キラルメタルナイトレンを用いた不斉アザスピロ環化反応による不斉四置換炭素の構築と 3-アミノオキシインドール類の触媒的不斉合成

著者らが研究を開始した 2005 年の時点では、インドール骨格の 3 位に窒素原子を含んだ不斉四置換炭素を基質一般的、高立体選択に構築する手法は例がなかったが、その途上において、数々の独創的手法が報告されてきた。以下に本論文執筆時 (H 22, 12 月) 時点までに報告された 5 つの 3-アミノオキシインドールの不斉構築法を示す。

[3 位に不斉四置換炭素を有する 3-アミノオキシインドールの構築法]

1. オキシインドールエノレートとプロモ酢酸メントールエステルとのジアステレオ選択的なアルキル化^{6a}

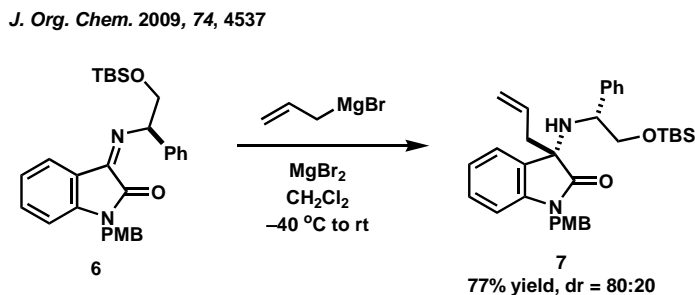
2006 年、江村らは gastrin/CCK-B 受容体アンタゴニストとして見出された AG-041R (2) の量的供給を指向し、キラル補助基の活用を鍵とする以下の手法を開発した。すなわち、*l*-メントールプロモ酢酸エステル 4 に対し、オキシインドール 3 から調製したリチウムエノレートを作用させることで、高ジアステレオ選択的なアルキル化反応を惹起し (88%de)、オキシインドールの 3 位に窒素原子を含んだ不斉四置換炭素を構築した。



Scheme 1 Diastereoselective alkylation of oxindole enolate with *l*-menthyl bromoacetate

2. キラルイミンを用いたジアステレオ選択的な Grignard 試薬の付加^{11a}

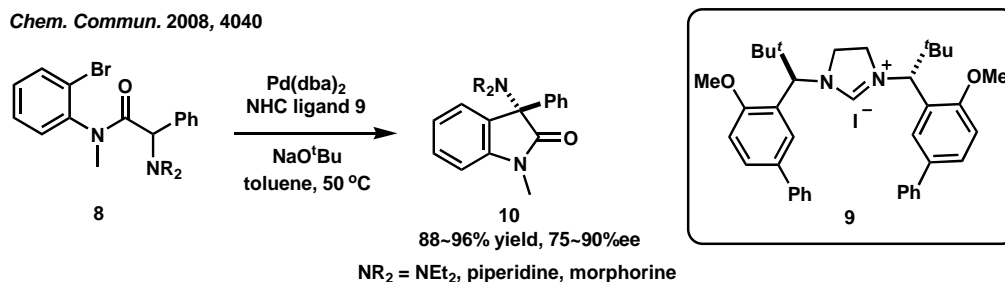
2009 年 Silvani らは isatin とキラルなエタノールアミンから調製したイミン 6 に対し、ルイス酸存在下 Grignard 試薬を作用させると、ジアステレオ選択的に付加が進行し、中程度の選択性ながら 3 位に不斉中心を構築できることを報告している (Scheme 2)。



Scheme 2 Diastereoselective addition of Grignard reagent across chiral imine

3. Pd 触媒/キラル NHC リガンドを用いたアミドの分子内 α -アリール化^{12b}

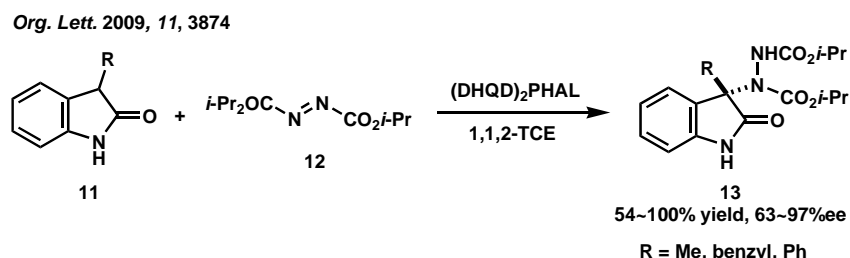
Kündig らは 2008 年、Pd 触媒とキラル NHC リガンド 9 を用い、アミドエノラートの分子内 α -アリール化によって不斉四置換炭素を構築し、初の 3-アミノオキシインドールの触媒的不斉合成を報告している (Scheme 3)。



Scheme 3 Pd-catalysed asymmetric intramolecular α -arylation of amide enolates

4. ビスシンコナルカロイドを触媒とした 2-オキシインドールの α -アミノ化^{11c}

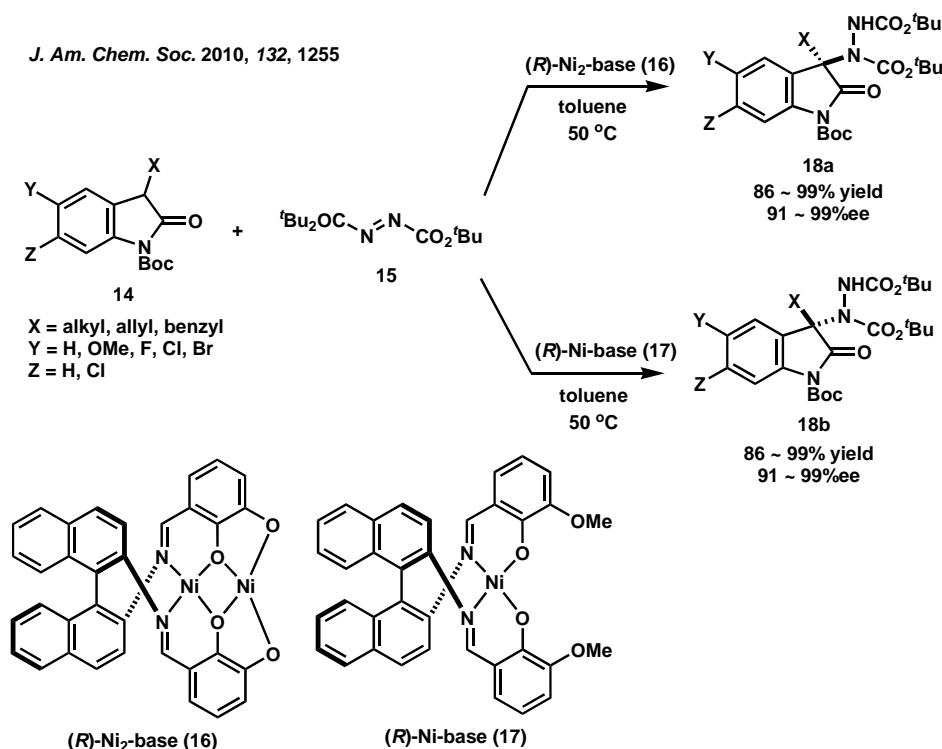
Chen らは 1,1,2-trichloroethane (1,1,2-TCE) 中ビスシンコナルカロイド存在下 2-オキシインドール **11** に対しアゾジカルボキシレート **12** を作用させると高立体選択的にアミドの α 位がアミノ化されること報告している (Scheme 4)。



Scheme 4 Asymmetric organocatalytic addition of 2-oxindoles **11** with DIAD **12**

5. Metal-Schiff base 複合体を触媒としたアミノ化反応によるオキシインドールの両エナンチオマーの合成^{11d}

ごく最近に、柴崎らによって metal-Schiff base 複合体を触媒としたオキシインドールのアミノ化反応による、3-アミノオキシインドールの合成法が開発された (Scheme 5)。彼らは、用いる触媒を Bimetallic な触媒 **16** と monometallic な触媒 **17** とを使い分けることで、両光学異性体を非常に高いエナンチオ選択性で合成できることを見出している。

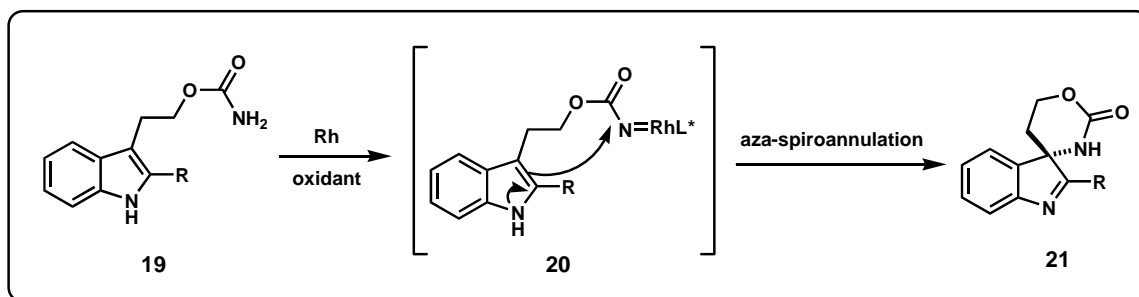


Scheme 5 Catalytic asymmetric amination of oxindoles with Bi- or Monometallic schiff base catalysis

上記したように、Kündig らの分子内カップリング反応の報告例を除くと、3-アミノオキシインドール単位は 2-オキシインドールのカルボニル α 位に対するエナンチオ選択的修飾によって構築されている。

これに対し著者は、天然に存在するオキシインドールの多くがインドールの酸化的修飾によって生合成されているという事実から、インドールの不斉酸化を基点とする合成法の可能性に着目し、不斉四置換炭素を有す

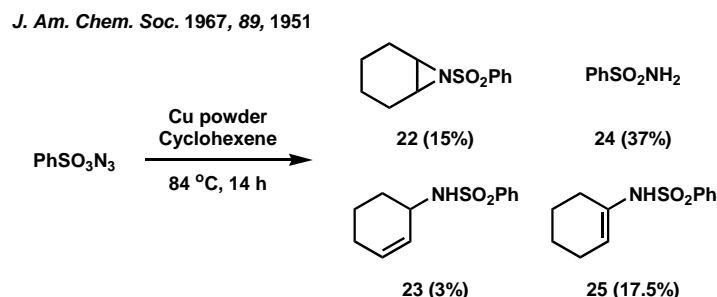
る 3-アミノオキシインドール単位およびその合成化学的等価単位を構築する手法の開発を行った。すなわち、あらかじめ官能基化されたインドール環に対し、酸化的な修飾を施すことで、窒素原子を導入し様々な置換基を有する 3-アミノオキシインドールまたはその等価体が合成できると考えた。そして、不斉構築を視野に入れ、酸化的な官能基化としてキラルロジウムナイトレン種を活性種としたアプローチに興味を持ち、アザスピロ環化反応を検討することとした。すなわち、カルバメート基質 **19** から酸化的に発生させるキラルロジウムナイトレン種 **20** に対し、インドール環の C2 位-C3 位の π 結合からの攻撃を惹起して、インドールの3位に窒素原子を含む不斉四置換炭素を構築するというものである (Scheme 6)。ここで、天然には、トリプトファンやトリプタミンの酸化的修飾によって合成されるオキシインドール類が多く存在していることから、インドールの3位に C2 単位を有するカルバメート **19** を基質として用いることを企画した。また、2位に様々な置換基 R を有する基質において、本反応を進行させることができれば、様々な置換基を有する化合物への合成展開も期待できる。



Scheme 6 Synthetic strategy for the construction of quaternary center

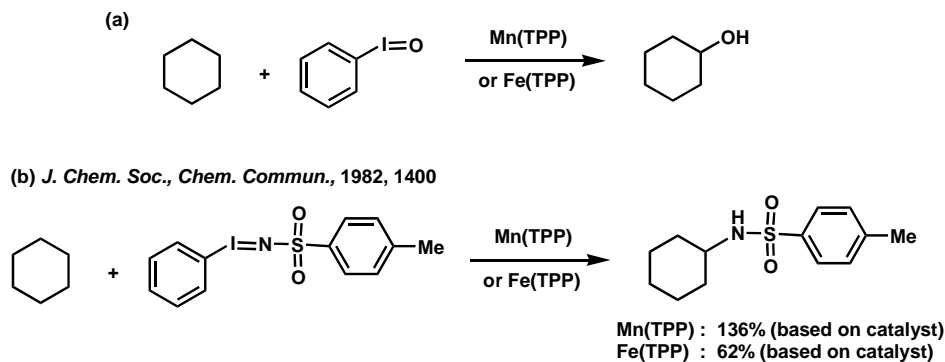
メタルナイトレン錯体は、飽和 C-H 結合への挿入反応やオレフィンのアジリジン化反応など様々な反応性を有することが見出されて以来、これまで多くのグループによって、メタルナイトレンの効率的発生法や化学および位置選択性の制御等、反応方法論の開発が精力的に行われてきた¹²。

メタルナイトレンを発生させる初期の試みは、1967 年 Kwart と Kahn らによって行われた。彼らは、ベンゼンスルホニルアジドに Cu 触媒を作用させ、アジリジン **22** およびアリルアミン **23** を得、これよりナイトレン種の生成を確認し、メタルナイトレンの化学を拓いたが¹³、その反応効率は低いものであった (Scheme 7)。



Scheme 7 The first example of metal-catalyzed nitrogen atom transfer process

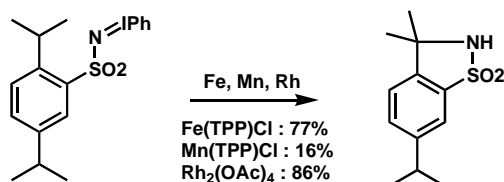
その後、1982 年、Breslow らはシトクローム P450 を模倣した Fe(III) または Mn(III) tetraphenylporphyrin (TPP) が iodosylbenzene から cyclohexane などの炭化水素化合物へ酸素原子転移反応を触媒するという事実を参考に (Scheme 8-a)、Fe(III) または Mn(III) porphyrin 触媒存在下、窒素源として tosylimino phenyliodinane ($\text{TsN=I}^+\text{Ph}$) を作用させるという新たなナイトレン転移反応を開発した¹⁴ (Scheme 8-b)。



Scheme 8 Tosylation of cyclohexane by Mn(TPP) and Fe(TPP)

また 1983 年に Breslow らは、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ がナイトレンを発生させる金属の種類として有効であることを見出し、分子内でのナイトレン C-H 挿入反応に適用している¹⁵ (Scheme 9)。

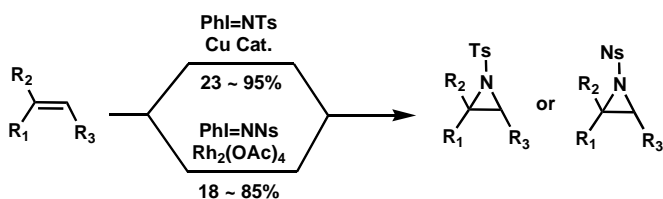
J. Am. Chem. Soc. 1983. 105, 6729



Scheme 9 The discovery of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ in C-H insertion

1991 年、Evans らはアジリジン化に関し、 $\text{TsN}=\text{IPh}$ を用いた場合、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ に比べ、 Cu(I) 触媒の方が優れているということを明らかにした¹⁶ (Scheme 10-a)。しかしその後、1996 年 Müller らによって、*p*-nitrobenzenesulfonyl amide (*p*-NsNH₂) から調製した $\text{PhI}=\text{NNs}$ と $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ の組み合わせがアジリジン化に効果的であることが報告されて以来¹⁷ (Scheme 10-b)，ナイトレン反応において Rh(II) 触媒の活用性が研究されてきた。

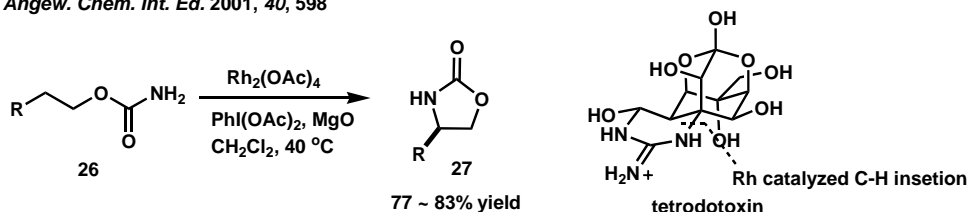
(a) *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6744



(b) *Tetrahedron Lett.* 1996, 52, 1543

Scheme 10 The application of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ for aziridination

2001 年、Du Bois らはナイトレン前駆体としてカルバメート **26** を用い、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 存在下、系中で iminoiodinane を形成させ、Rh(II) カルボキシレート触媒を作用させてオキサゾリジノン **27** を得るという新たなメタルナイトレンの生成法を報告した¹⁸ (Scheme 11)。本反応は、カルバメート基の β 位選択的に窒素原子を導入でき、生成物であるオキサゾリジノンの開環によって、医薬品や天然物、または不斉反応における触媒のリガンド中に見られる共通構造単位である 1,2-アミノアルコールへと変換できることから有用な手法である。事実、彼らは本反応を適用し tetrodotoxin^{19a} や saxitoxin^{19b,c}、gonyautoxin^{19d}、agelastatin^{19e} の全合成を達成しており、本反応の有用性を実証した。



Scheme 11 The discovery of carbamates as nitrene precursors

また、Du Bois らは他のナイトレン前駆体の検討も行っており、スルファメートエステルからはオキサチアジナン骨格 **28** を^{20a} (Figure 5-a)、またウレア骨格 **29** やグアニジン骨格 **30** を構築する手法^{20b} (Figure 5-b)、1,3-ジアミン **31** を得る手法^{20c} (Figure 5-c)も開発している。

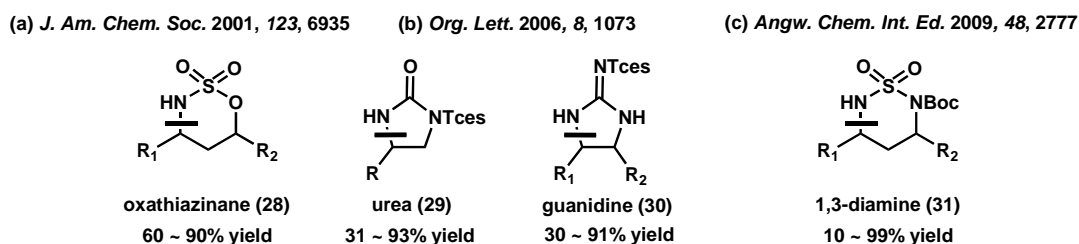
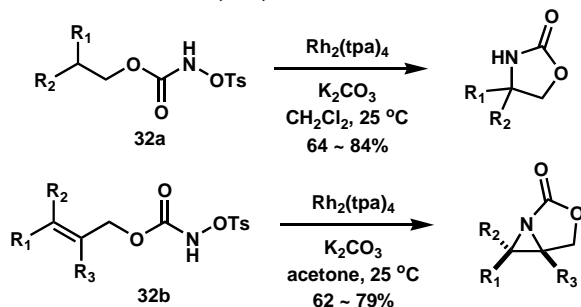


Figure 5 The various nitrene precursors

他のナイトレン生成法として、Lebel は *N*-tosyloxycarbamate **32** をナイトレン前駆体とする手法を開発した (Scheme 12)。彼らは、Du Bois らの手法の問題点は超原子価ヨウ素試薬を用いることで当量の iodobenzene が副生成物として生じてくることにありとて考え、予め酸化されている種々の *N*-alkoxycarbamate を用い検討を行った。その結果、*N*-tosyloxycarbamate が良好なナイトレン前駆体であることを見出し、C-H 挿入反応、アジリジン化反応に成功している²¹。

J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 14198Scheme 12 Reaction of nitrenes from *N*-tosyloxycarbamates

以上のようにメタルナイトレンの化学は 1990 年代後半から活発に研究が行われてきたが、その不斉反応への展開はごく最近になるまで極めて困難なものとされてきた (Figure 6)。事実、初の不斉 C-H 挿入反応は、1997 年 Müller らによって報告されているが、 $Rh_2(R-BNP)_4$ (BNP: binaphthylphosphate)を用いた場合、その光学純度は 31%ee に留まっていた²²。

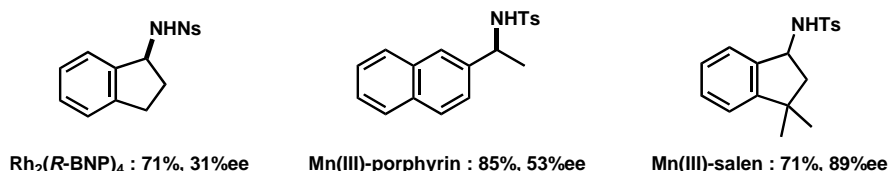
(a) *Helv. Chim. Acta* 1997, 80, 1087 (b) *Chem. Commun.* 1999, 2377 (c) *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3339

Figure 6 Enantioselective C-H insertion with Rhodium and Manganese catalysts

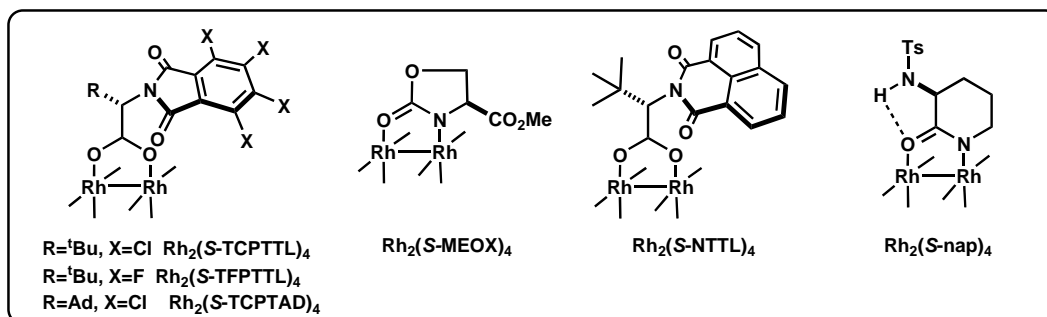


Figure 7 The structures of chiral rhodium catalysts

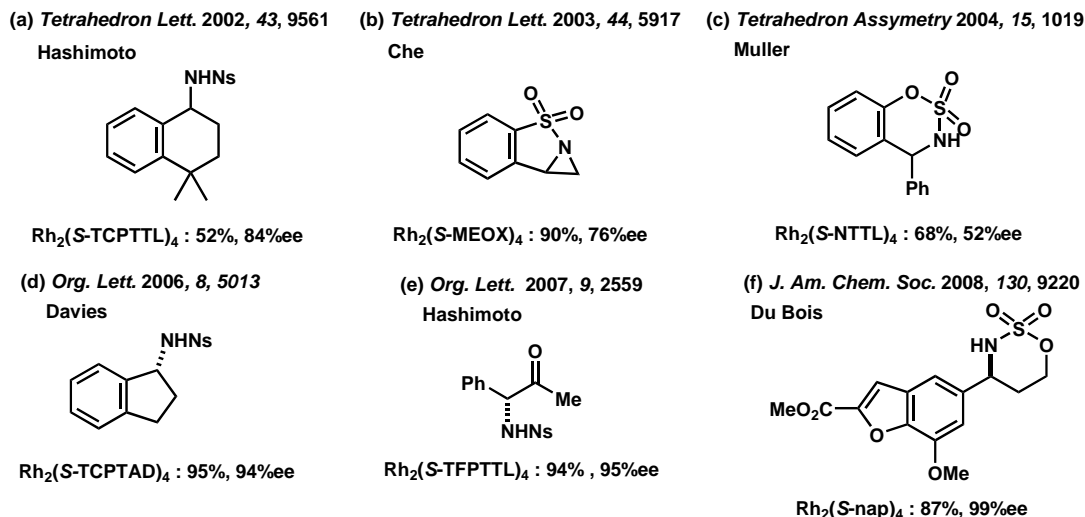


Figure 8 Recent examples of enantioselective nitrogen transfer reaction with chiral rhodium catalysts

2002 年、橋本らはリガンドとして *tert*-leucine の窒素原子を tetrachlorophthalimide 基で保護したアミノ酸リガンドを有する $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いて、最高 84% ee の光学純度が発現する C–H 挿入反応を報告している²³ (Figure 8-a)。この報告を契機にし、キラルロジウムナイトレン錯体を用いた不斉反応の選択性が向上していった。

2003 年、Che らは、スルホンアミドに対する分子内アジリジン化反応を検討した。彼らは $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いた場合 57%ee であった基質に対し、Doyle らによって開発された $\text{Rh}_2(\text{S-MEOX})_4$ を作用させると、アジリジン化が 76%ee で進行することを見出した²⁴ (Figure 8-b)。

また Müller らはスルファメートエステルに対し naphthalimide 基を有する $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ を触媒として用いると、52%ee と中程度ではあるがエナンチオ選択性が発現することを報告し、スルファメートエステルを用いた初の窒素原子転位反応に成功している²⁵ (Figure 8-c)。

2006 年、Davies らは橋本らの $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ の側鎖部位を *tert*-butyl 基から、さらにかさ高い adamantyl 基にすることで、indane の C–H アミノ化反応において 94%ee と非常に高い光学純度を誘起させることができる $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ を開発した²⁶ (Figure 8-d)。また、2007 年橋本らは tetrafluorophthalimide 基を有する $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を触媒にし、シリルエノールエーテルのエナンチオ選択的なアジリジン化、続く酸性条件下、環開裂によって 95%ee と非常に高い光学純度を有する α -アミノケトンの合成法を報告している²⁷ (Figure 8-e)。

近年、Du Bois らは新たなキラル Rh 触媒の開発の途上、Rh(II) カルボキシレート触媒が系中の酸化条件下で分解し構造変化しているという知見を得、触媒に安定性を付与するため、Rh(II) カルボキサミド型の触媒開発を

行った (Figure 9)。様々なリガンドを有するロジウム触媒を合成し、その酸化還元電位 ($E_{\text{ox}}^{\text{II/III}}$) を測定したところ、トシルアミドが連結し分子内で水素結合を形成している δ -ラクタムをリガンドとして有する触媒 33 の酸化還元電位が 330 mV と高かった。事実、このリガンドを有する触媒 33 は、酸化条件に対する安定性が増し、触媒の分解が抑制され、最高 99% ee と非常に高い不斉誘起が可能であることが報告されている²⁸ (Figure 8-f)。

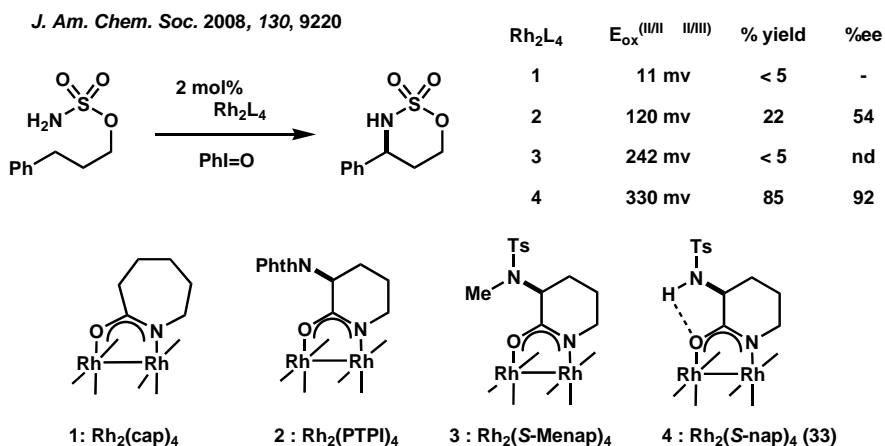
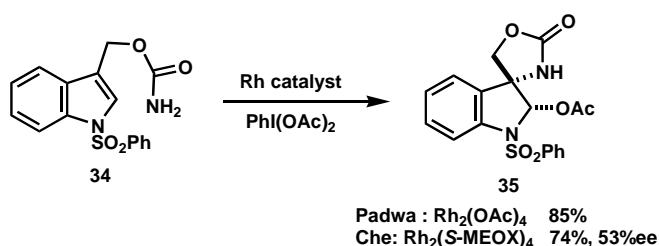


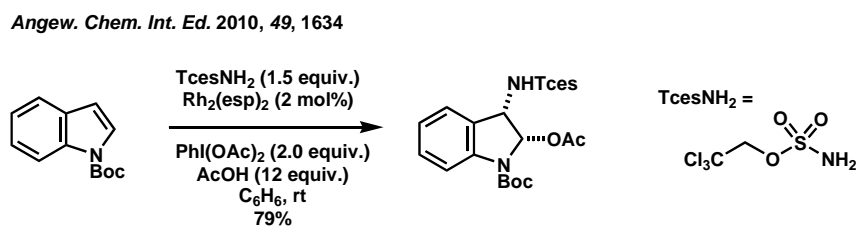
Figure 9 Evaluating catalyst performance for C–H amination

先述したように、著者はメタルナイトレン錯体を用いた不斉四置換炭素を有する 3-アミノオキシインドールの構築を企画したが (Scheme 6)、類似した反応が 2002 年 Padwa らによって²⁹、およびそれを不斉反応へと展開したものが 2003 年に Che らによって報告されていた³⁰ (Scheme 13)。Padwa らは、カルバメート 34 に対し、PhI(OAc)₂ 存在下 Rh₂(OAc)₄ を作用させると、85% の収率でスピロ環化体 35 が得られることを報告し、Che らはキラル触媒として Rh₂(S-MEOX)₄ を用いると 53% ee と中程度のエナンチオ選択性ながら生成物が得られることを報告している。



Scheme 13 The related examples of intermolecular aza-spiroannulation by Padwa and Che

また、ごく最近、Dauban らによって分子間反応が開発された³¹ (Scheme 14)。



Scheme 14 Intermolecular oxyamidation of indoles

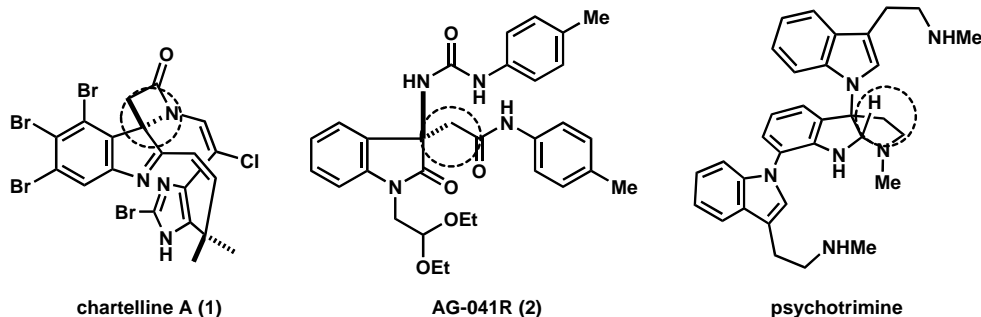
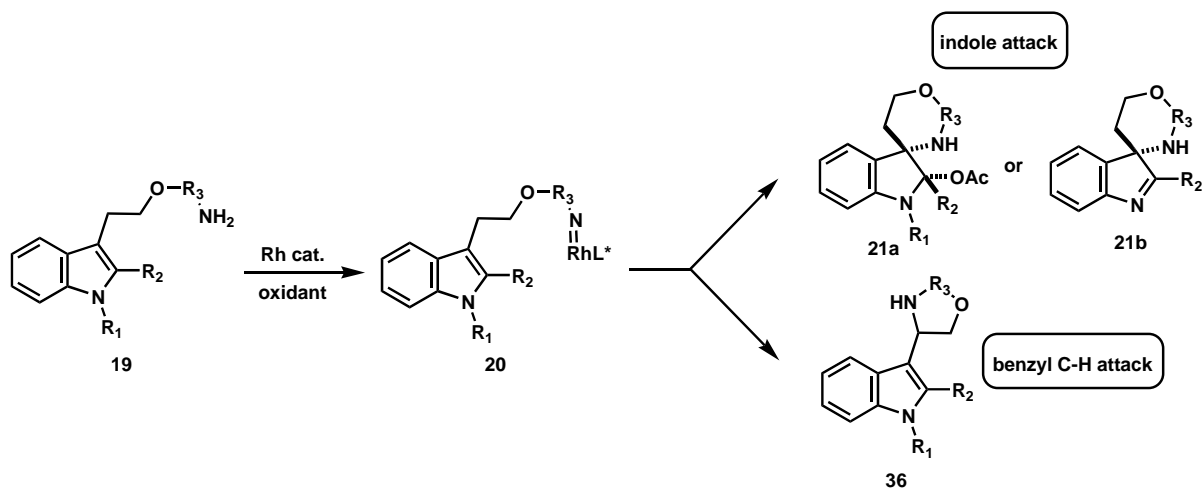


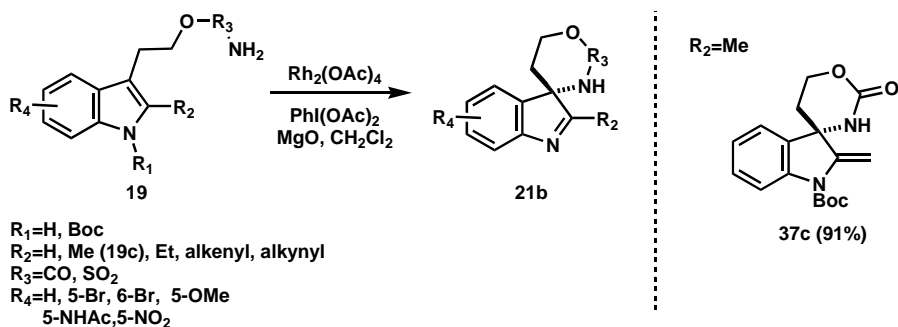
Figure 10 3-Aminooxindoles including C2-unit as side chain

これに対し著者は、Figure 10 に示した側鎖に C2 単位を含んだ天然物、化合物の合成を指向し、インドリルエチルカルバメート基質 **19** を用いたアザスピロ環化反応について検討を行うこととした。本反応においては、エナント選択性の制御に加え、ナイトレン種が速度論的に有利な 5 員環形成であるベンジル位での C-H 挿入反応を起こすことが報告されていることから、キラルナイトレン錯体のインドール環攻撃/ベンジル位での C-H 結合攻撃の化学選択性を制御する必要がある。これらを制御するためには、 R_1 、 R_2 、 R_3 の置換基、および触媒のキラルリガンドの選択が最大のポイントとなる (Scheme 15)。また、 R_1 、 R_2 の種類によって、インドリン **21a** やインドレニン **21b** など様々な置換様式を有する化合物の生成が予測されるが、これらの合成化学的機能性を検討することで、目的とする光学活性な 3 位に窒素原子を含む四級オキシインドールまたはその合成等価体へと誘導可能であると考えた。

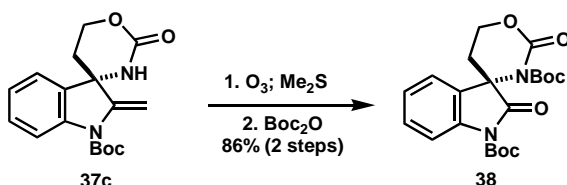


Scheme 15 Chemo- and enantioselective nitrogen transfer onto indole

上記までに示した前例を参考に、始めに、スピロ環化反応の化学選択性を検討した。始めに、モデル研究としてインドールの窒素原子上の保護基の有無、および種々の置換基を有するインドリルエチルカルバメート **19** を合成し検討を行った。 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いる Du Bois らの条件¹⁸に付したところ、2 位の置換基が化学選択性に大きな影響を与えることを見出し、2-メチル体 **19c** が最も良好な化学選択性で望むスピロ環化反応が進行し、環状カルバメート **37c** を高収率で得ることができ、インドールの 3 位に窒素原子を導入することに成功した (Scheme 16)。なお、環状カルバメート **37c** は、そのエナミン部位の酸化的な開裂によって、オキシインドール骨格 **38** へと誘導可能であり、本反応が所期に掲げた目標に適うものであることを確認した (Scheme 17)。詳細については本論第 1 章第 1 節で述べる。



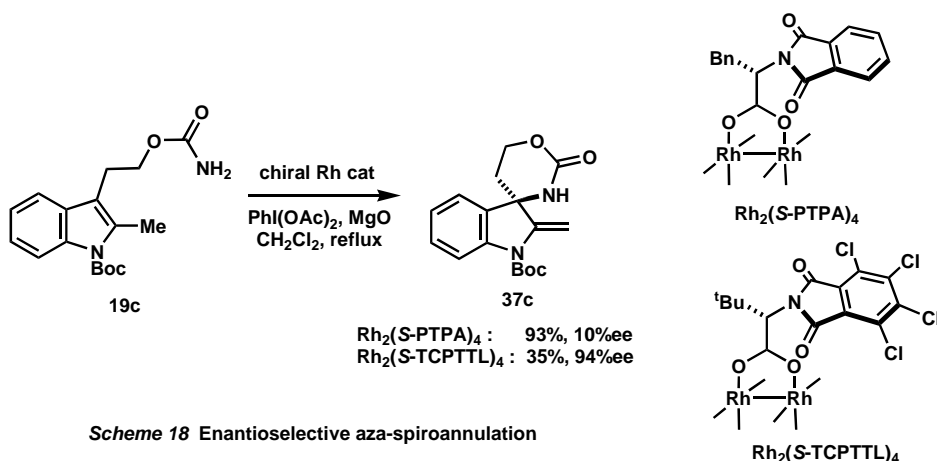
Scheme 16 Aza-spirocyclization of various indolyl carbamates and sulfamate esters with $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$



Scheme 17 Conversion 37 to oxindole 38

上記の検討によって、2-メチルインドリルカルバメートから高い化学選択性でスピロ環化反応を進行させる条件を見出すとともに、オキシインドールへの効率的連結を実現できたので、キラルロジウム触媒を用いたエナンチオ選択的なアザスピロ環化反応について検討を行った。キラルロジウム触媒は前述した通り Doyle、Davies、Du Bois、Müller、橋本らによって精力的に開発が行われてきたが、この中で、著者は不斉収率において最も高い実績を持っていた橋本らによって開発されたキラルロジウム触媒をカルバメート 19c に対して作用させた。その結果、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ の場合、93%収率、10%ee であったが、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ の場合は、環状カルバメート 37c が、35%と化学収率は低いながらも、94%ee と大幅に不斉収率を向上させることに成功した (Scheme 18)。

また、今回開発した不斉アザスピロ環化反応の基質適用性を拡大させるため、種々のインドリルエチルカルバメートを合成し、インドール上の置換基が反応の選択性に与える影響を精査した (Figure 11)。詳細については本論第 1 章第 2 節で述べる。



Scheme 18 Enantioselective aza-spiroannulation

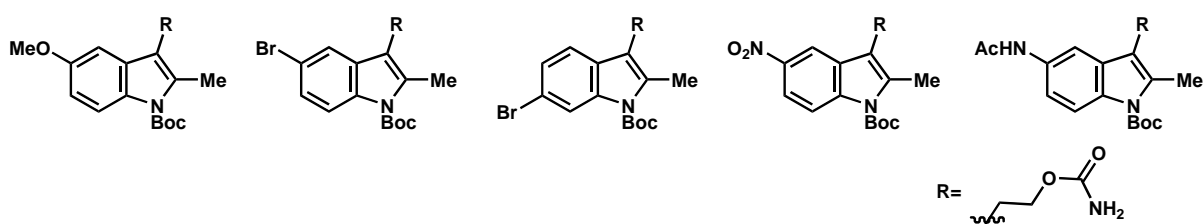


Figure 11 Scope and limitation of aza-spiroannulation

次に、今回開発したエナンチオ選択的なアザスピロ環化反応の有用性を実証するため、興味深い薬理活性を有する医薬品候補品である AG-041R (2)⁶ の合成を検討した (Figure 14)。

AG-041R (2) は中外製薬によって開発されたガストリン/CCK-B 受容体のアンタゴニストであり、抗潰瘍薬として期待される (CCK: コレシストキニン)。以下にガストリン/CCK-B 受容体アンタゴニストの作用機序を示す (Figure 12)。

消化管ホルモンの一つであるガストリンは主に G 細胞で合成され、胃の壁細胞のガストリン受容体に結合して直接胃酸分泌を刺激する。さらにガストリンはヒスタミン含有細胞である ECL 細胞上に存在するガストリン受容体にも作用し、ヒスタミンの合成及び分泌を促進することにより、間接的にも胃酸分泌を刺激することが知られている。すなわち、ガストリン/CCK-B 受容体のアンタゴニストは胃酸の分泌を抑制することで、抗潰瘍薬として機能が期待される^{6g}。

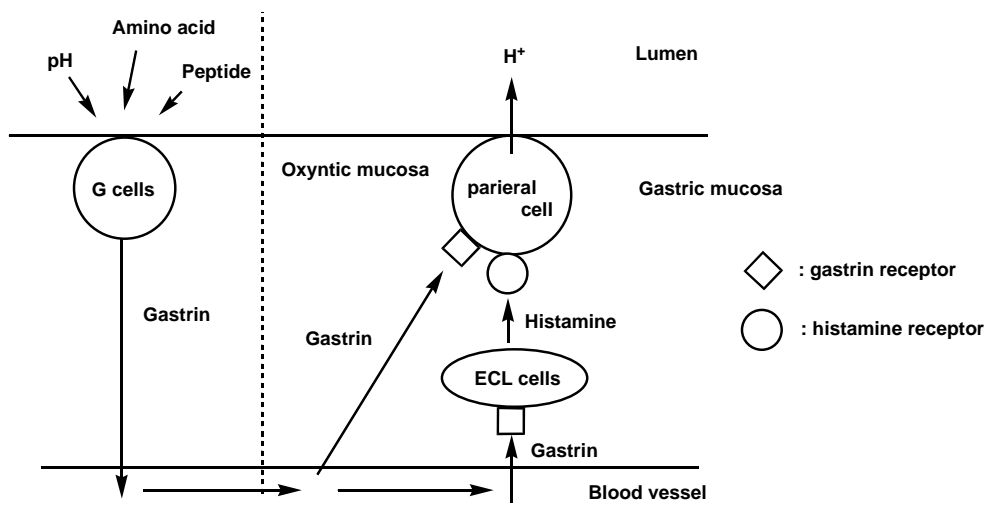


Figure 12 Physiological role of gastrin

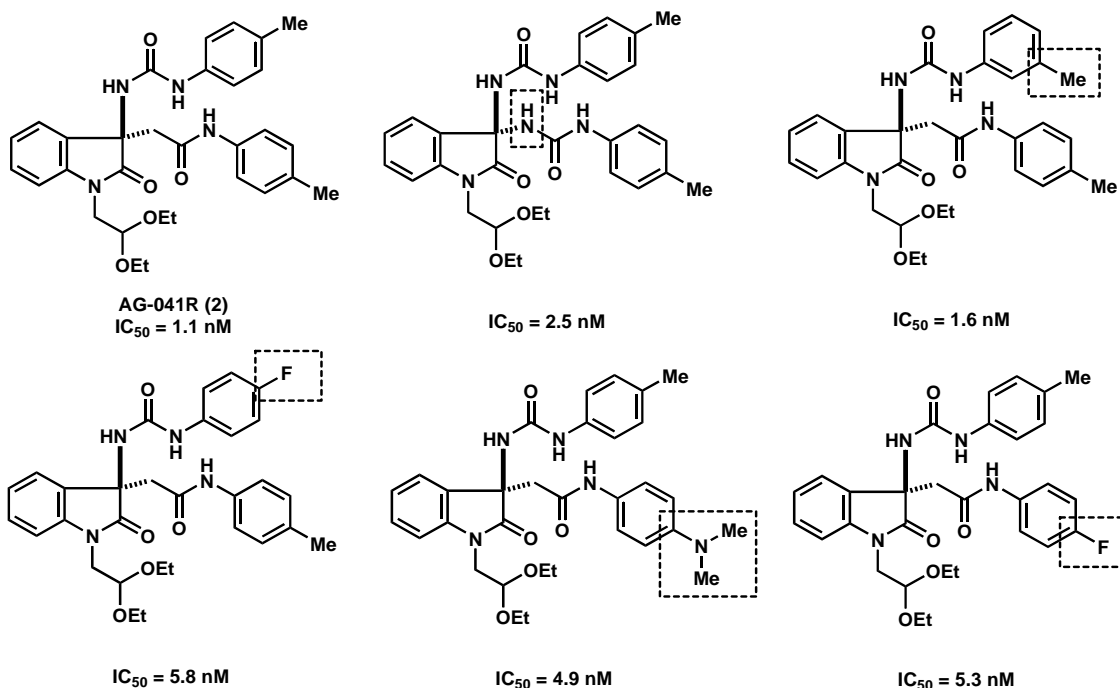


Figure 13 Structure-activity relationship of indolin-2-one derivatives

このような背景のもと、中外製薬の江村らはガストリン/CCK-B 受容体のアンタゴニストの開発を目的として、種々のオキシインドール誘導体を調製し、ガストリンおよび CCK-B 受容体の結合試験 (Figure 13, IC_{50}) を実施した。その結果、強力にガストリン受容体に結合し、胃酸分泌を抑制する化合物として AG-041R (2) を見出した。

また最近、開発の途上で AG-041R (2) は軟骨の過形成作用も見出されており、関節軟骨組織形成用製剤としての開発も試みられている^{6f}。

上記に示したような興味深い薬理活性を有する AG-041R (2) を、37o から 10 段階を経て合成した。また、AG-041R の合成を通じて、合成したキラルな環状カルバメート 37c の絶対配置を決定した。この間の検討の詳細と、絶対配置の決定については本論第 1 章第 3 節で述べる。

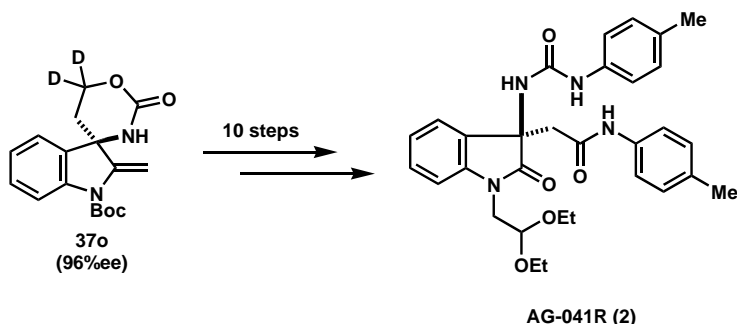


Figure 14 The synthesis of AG-041R (2)

2. Chartelline 類の不斉全合成研究

Chartelline A (1a)、B (1b)、および C (1c) は 1985 年にコペンハーゲン大学の Christophersen らによって、北海のコケムシ *Chartella papyracea* から単離された海洋性アルカロイドである (Figure 15)⁹。Chartelline 類はグラム陰性および陽性菌、バクテリアに対する抗菌活性は示さず、*in vitro* の KB test で ED_{50} 値が 29 $\mu\text{g/ml}$ 、PS test で 31 $\mu\text{g/ml}$ の抗がん作用を示すことが報告されているが、詳細な生理活性は未だ検討されていない^{9b}。

また、1987 年に Christophersen らは同種のコケムシから chartelline 類と類縁体の chartellamide A (39a) および B (39b) を単離した³²。

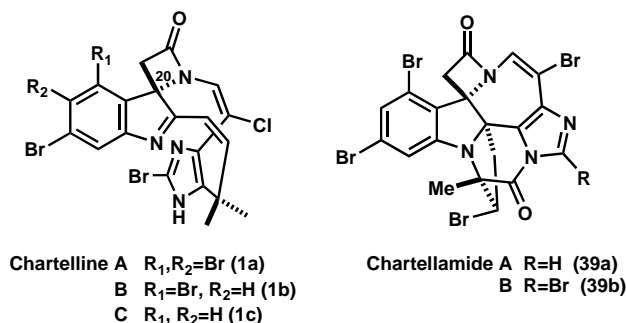
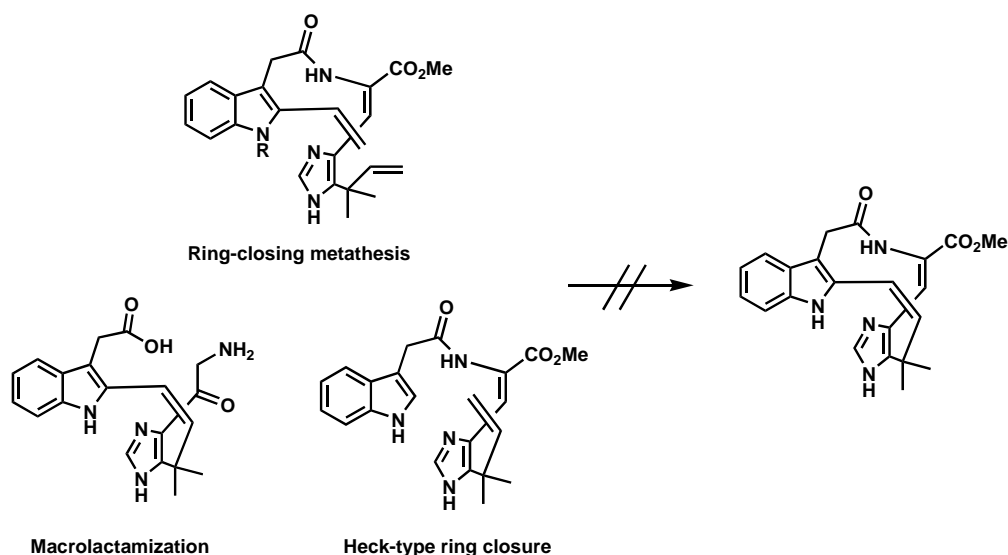


Figure 15 The structure of chartellines and chartellamides

Chartelline A の絶対構造は ^1H 、 ^{13}C 、HRMS、IR、CD スペクトルなどの各種スペクトルデータと X 線構造解析によって C-20 位の絶対配置は *S* であると決定された。Chartelline 類はインドレニンにスピロ融合した β -ラクタム部や、(*E*)-クロロエナミド、2-ブロモイミダゾールといった反応性の高い置換基が 10 員環上に密に配置されている。またその 10 員環は堅牢なご型構造を有しており、インドレニン環とイミダゾール環がほぼ平行に位置するという特異な構造を有している。加えて、chartelline 類の分子を構成している炭素原子の多くが sp^2 炭素原子と四置換炭素であり、また分子全体が高度にハロゲン化されているため、カルボニル基を利用する方法、カップリング反応、メタセシス反応などの適用が難しく、既存の合成手法での全合成は困難が予想される天然物である。

Baran らは 2006 年に chartelline C の初の全合成を達成した^{33b}。全合成の詳細は後述するが、その合成研究途上で chartelline のマクロ環構築には ring-closing metathesis やマクロラクトン化、Heck 反応による環閉環は適用できなかったことを報告している^{33a} (Scheme 19)。



Scheme 19 Baran's attempts to construct the macrocycle of chartellines

Baran らの報告以前より、chartelline 類は新規合成反応開発の格好の標的と位置づけられ、多くのグループによって活発な合成研究が行われている。著者も chartelline 類が持つユニークかつ複雑な骨格に興味を抱き、その全合成研究を通じて、著者が開発した不斉アザスピロ環化反応の有用性、そして、キラルロジウムナイトレンが新たな合成手法として有用であることを立証するため、本研究に着手した。

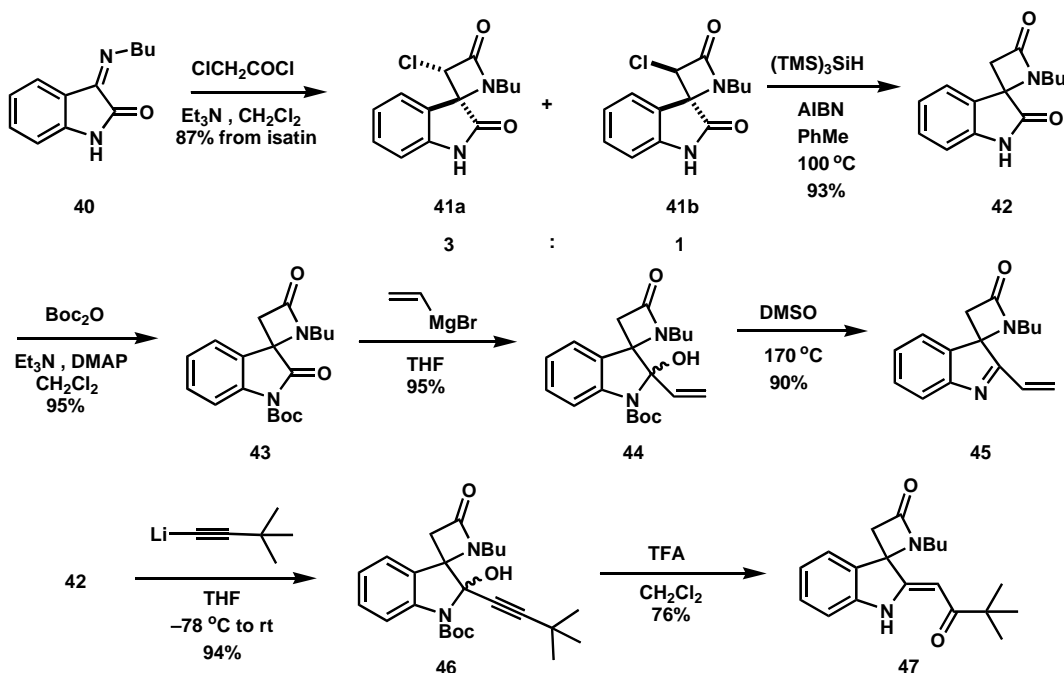
以下にこれまでに報告されている chartelline 類の合成研究の概略を示す。

[Weinreb らのグループによる合成研究]

Weinreb らは、isatin と BuNH_2 から調製したイミン **40** と、chloroacetyl chloride と triethylamine から発生させた chloroketene との[2+2] 環化付加反応によって、 β -ラクタム **41a** と **41b** を 3:1 のジアステレオマー混合物として高収率で構築後、 $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ を用いるラジカル還元条件下の脱クロロ化と Boc 基で活性化された γ -ラクタム **43** への選択的な Grignard 試薬の付加と脱水によってインドレニン **45** の合成に成功している³⁴ (Scheme 20)。

またこの際、*tert*-ブチルアセチリドが付加した **46** を酸で処理すると、Meyer-Schuster 転位³⁵ が起こり、vinylogous amide **47** が得られるという興味深い知見を得ている。後述するが、後の彼らの全合成研究において本知見が用いられている。

Tetrahedron Lett. 2001, 42, 2631

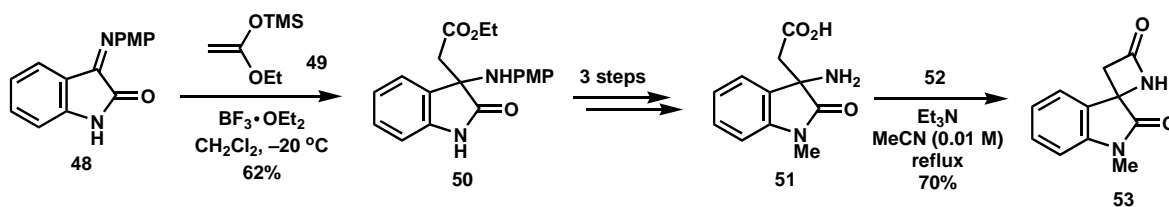


Scheme 20 Synthetic study by Weinreb's group

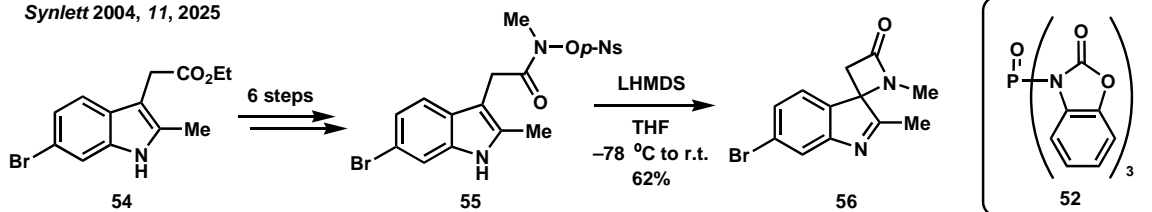
[磯部、西川らのグループによる合成研究]

磯部、西川らは isatin imine **48** とシリルケテンアセタール **49** との向山-Mannich 反応によってオキシインドールの 3 位に四置換炭素中心を構築後、β-アミノ酸 **51** を得ている。その後、縮合剤の検討の結果、tris(2-oxo-3-benzoxazoliny) phosphine oxide **52** が最も良好な結果を与えることを見出し、スピロ-β-ラクタム **53** を構築している^{36a} (Scheme 21)。また、*O*-スルホニル化したヒドロキサム酸 **55** に対し LHMDs を用いて塩基処理し、indole 上からのアミド窒素原子上での求核置換反応によってインドレニンにスピロ融合した β-ラクタム **56** の構築にも成功している^{36b}。

Chem. Lett. 2004, 33, 440

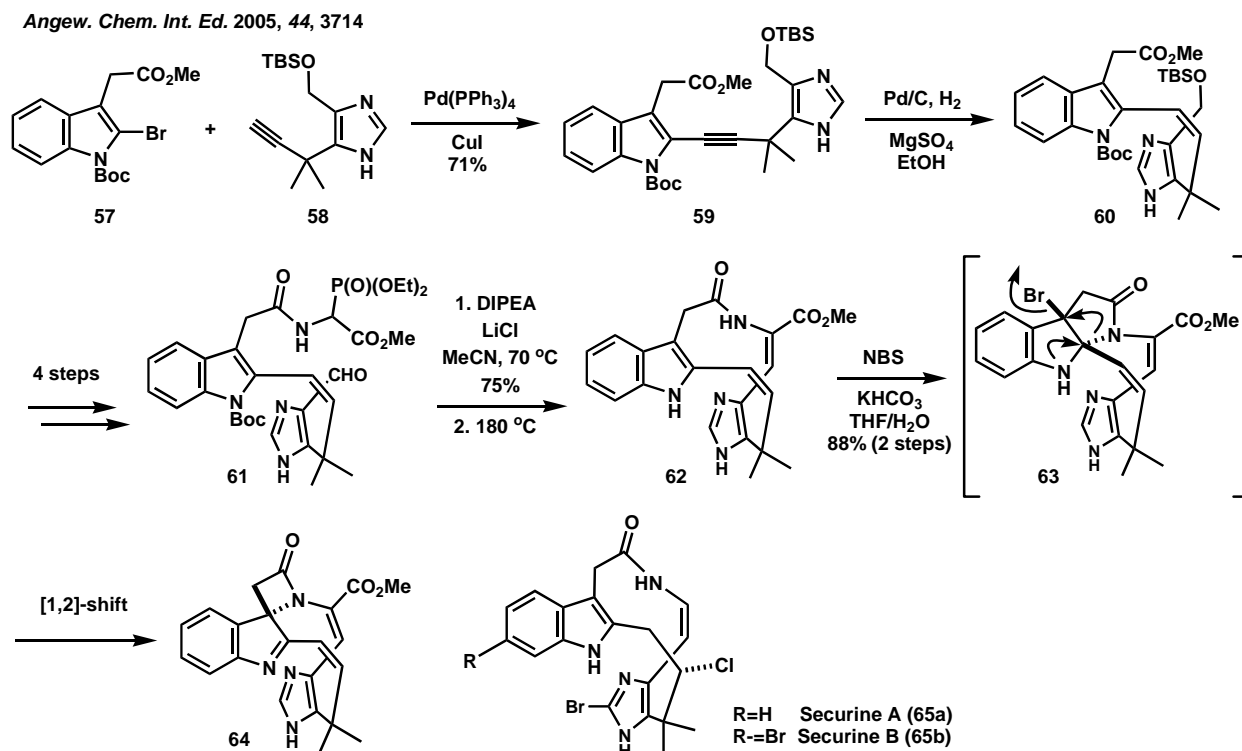


Synlett 2004, 11, 2025



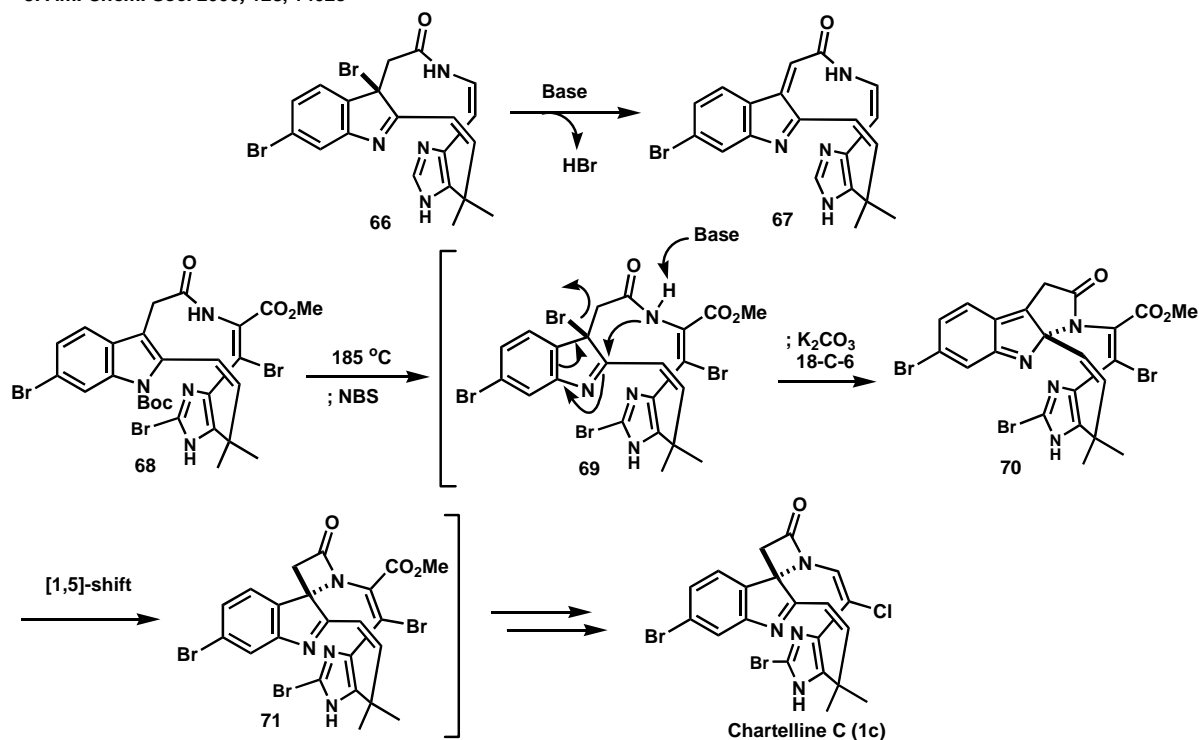
Scheme 21 Synthetic study by Ise and Nishikawa's group

Baran らは類縁体 securine **65** の構造等から生合成模倣的な戦略に基づき、まず始めに chartelline 類のコア部の構築を報告している^{33a} (Scheme 22)。インドールフラグメント **57** とイミダゾールフラグメント **58** を園頭カップリング反応によって連結し、Pd/C を用いた水素添加条件下、*cis*-オレフィン **60** を構築している。その後、4 段階を経て得たフォスフォネート **61** に対し、正宗-Roush らの手法によってマクロ環の構築に成功している。得られた **62** に対し、KHCO₃ 存在下 NBS で処理するとピロロインドール **63** を経た [1,2]-シフトによってスピロ-β-ラクタム **64** を構築できることを報告している。



Scheme 22 Construction of the complete chartelline carbocyclic skeleton by Baran's group

また彼らはこの報告の後、2006 年に chartelline C の全合成を達成している^{33b}。モデル研究で得た知見をプロモインドール **66** に適用したところ、目的物であるスピロ-β-ラクタムではなく、アクリルアミド **67** が得られてしまうという予期しない出来事に見舞われた (Scheme 23)。種々検討の結果、3-プロモインドレニン **69** に対し、18-クラウン-6 存在下炭酸カリウムを作用させると中間体 **70** の窒素原子の [1,5]-シフトによってスピロ-β-ラクタム **71** が構築できることを報告している。そして、このものから数工程経て chartelline C の全合成を達成している。



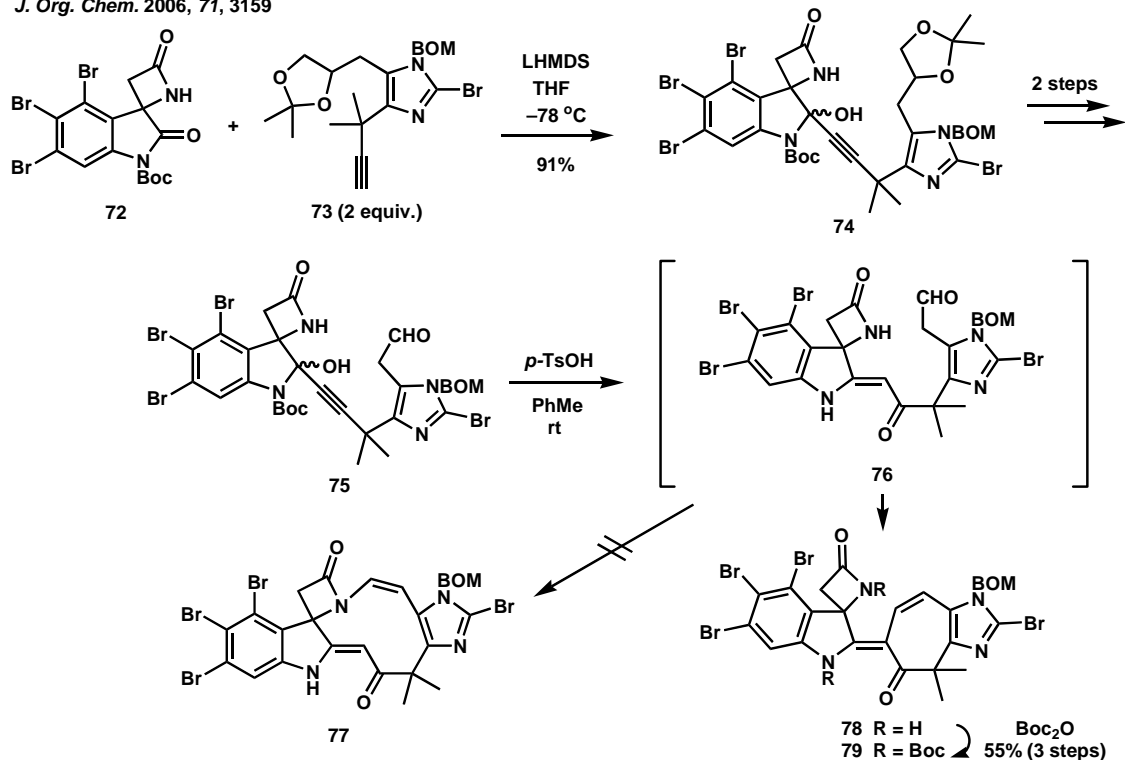
Scheme 23 Total synthesis of (±)-chartelline C

[Weinreb らグループによる chartelline A のマクロ環構築に関する研究]

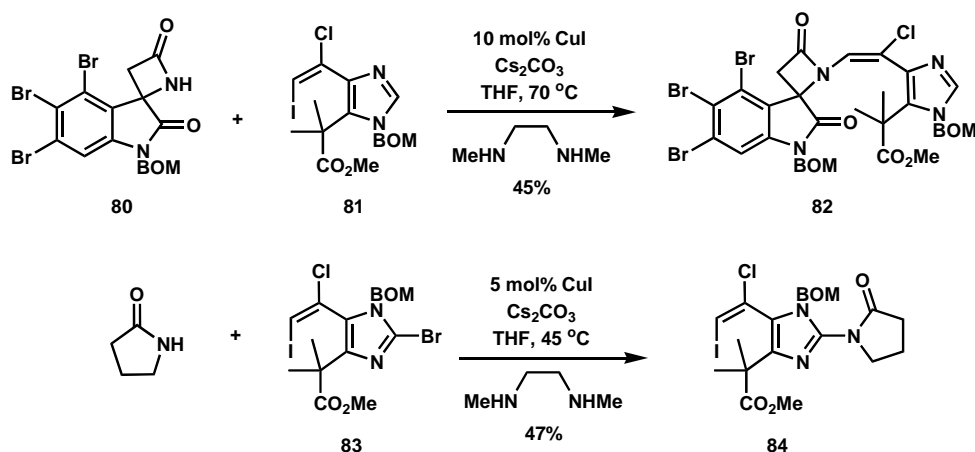
2006 年、Weinreb らのグループは上述した 2001 年に得た知見を用い、マクロ環構築に関する検討を行っている^{34b} (Scheme 24)。Boc 基で活性化された γ -ラクタム 72 に対し、73 から発生させたりチウムアセチリドを付加させ、付加体 74 を高収率で得ている。そこで彼らは 74 から 2 工程で導いたアルデヒド 75 に対し酸性条件下 Meyer-Schuster 転位反応を惹起し、ピニロガスアミド 76 へと変換し、その後分子内でのエナミンの形成によってマクロ環 77 を構築することを計画していた。しかし実際は 76 からアルドールタイプの環化反応が進行し 7 員環 78 が得られ、目的とするマクロ環構築には成功していない。

また、彼らは同年、 β -クロロエナミド構築に関する報告も行っている^{34c} (Scheme 25)。1,2-ジハロアルケン 81 と β -ラクタム 80 を Buchwald 条件下カップリングさせると、幾何および位置選択的に β -クロロエナミド 82 が構築できることを見出している。

しかし、chartelline 類は 2-プロモイミダゾール単位を含んでいるため、本反応条件を 2-プロモイミダゾール誘導体 83 に適用する検討も行っている。その結果、望みとする β -クロロエナミド構築体は得られず、望みでないラクタム 84 が主な生成物として生成したことを報告している。この例から chartelline 合成におけるカップリング反応の適用の困難さが示唆される。



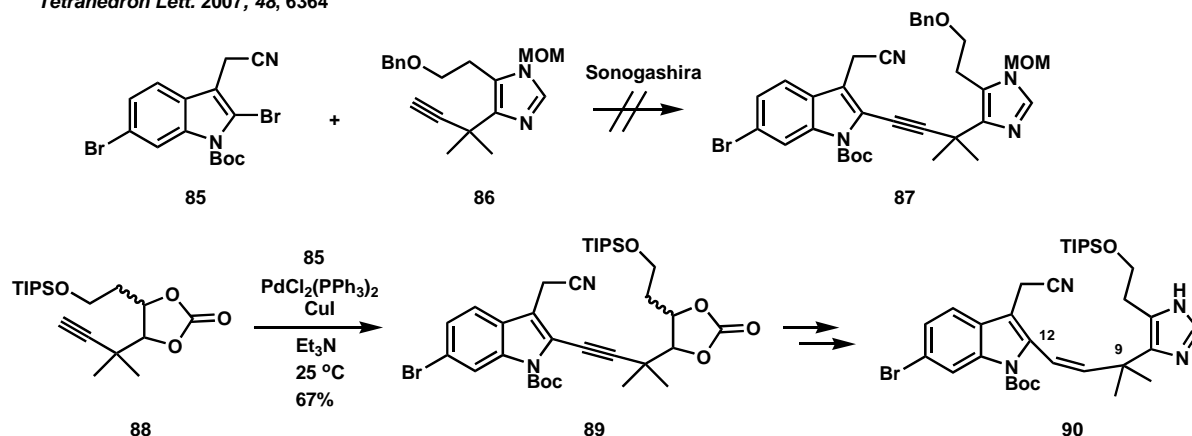
Scheme 24 Weireb's effort for the construction of the macrocycle of chartelline A



Scheme 25 Construction of β -chloroenamide via Cu(I)-catalyzed coupling

[Magnus らによる chartelline C の合成研究]

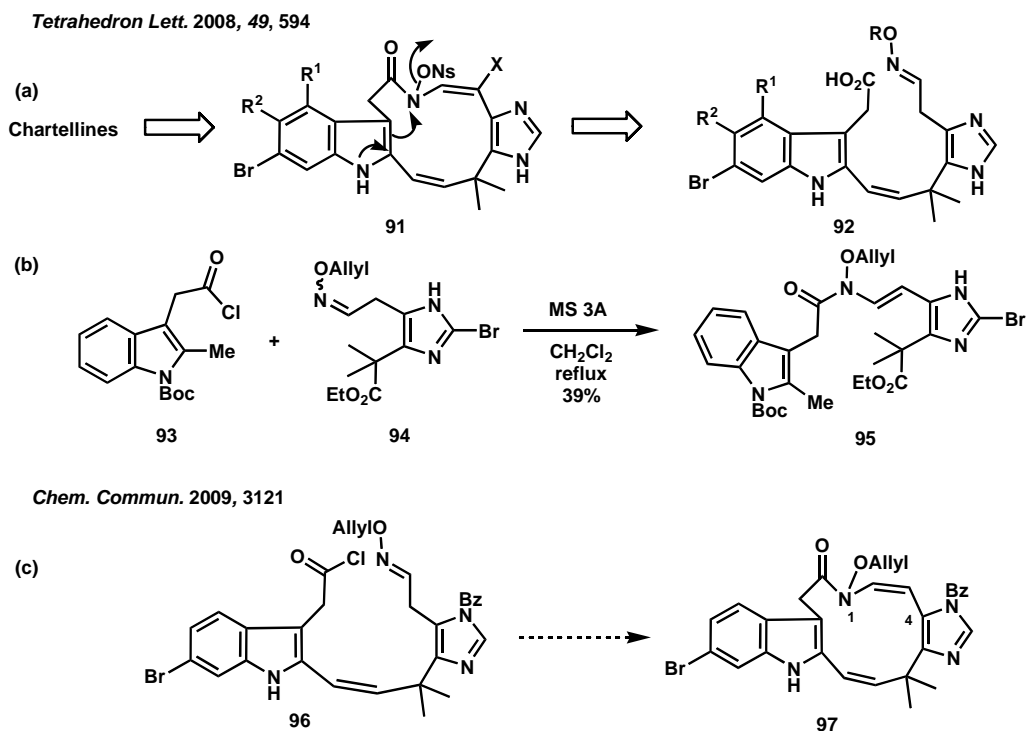
Magnus らは chartelline 類のボトムリム (C9~C12 位部) の連結に関する検討を行っている³⁷ (Scheme 26)。彼らは chartelline C の下半分の連結を、2,6-ジブロモインドールとアセチレンとの位置選択的な菌頭カップリング反応によって行うことを計画したが、2,6-ジブロモインドール 85 とイミダゾール基を有するアセチレン 86 との菌頭反応ではカップリング体 87 は得られなかった。種々検討の結果、環状カーボネート 88 を用いたところカップリング体 89 が得られ、このものからイミダゾール 90 を構築することに成功している。



Scheme 26 Synthetic effort for (±)-chartelline C by Magnus' group

[西川、磯部らのグループによる chartelline 類のマクロ環構築に関する研究]

西川、磯部らは 2004 年 *Synlett* 誌に報告した、アミド窒素原子上での求核置換反応^{36b}による、スピロ-β-ラクタム構築法を実際の chartelline C の合成に適用するため、その前駆体である *N*-ヒドロキシエナミド **91** の合成法の開発を行った (Scheme 27-a)。種々検討の結果、彼らは、後の脱保護の簡便性から *O*-アリルオキシム **94** を用い、そのものと酸クロライド **93** が速やかに反応することを見出し、*N*-ヒドロキシエナミドの合成法を確立した^{36c} (Scheme 27-b)。そこで、彼らはこれまでに得た知見を用い、chartelline C のマクロ環構築の検討を行った^{36d} (Scheme 27-c)。インドールフラグメントとイミダゾールフラグメントの菌頭カップリング反応でボトムリムを連結し、酸クロライドへと変換した **96** に対し、オキシムとのマクロ環化反応を検討している。しかしながら、アッパーリム (N1~C4 位部) を連結し、望みの環化体 **97** を得ることは困難であったことを報告している。

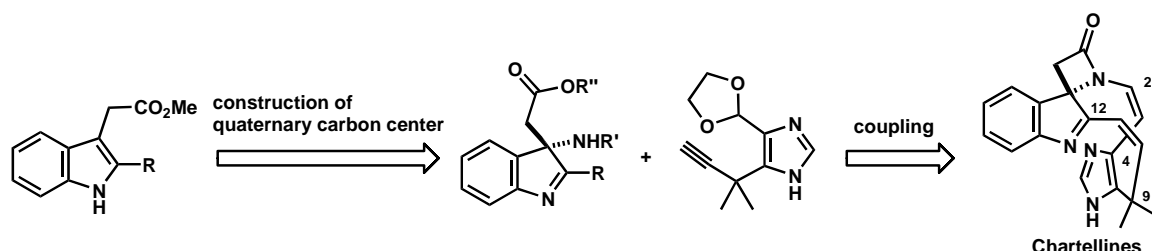


Scheme 27 Attempted cyclization with acid chloride and oxime by Nishikawa's group

上記に示したように、現在 chartelline 類の全合成を達成しているのは Baran のグループのみであるが、彼らの全合成は chartelline の唯一の不斉点の構築に求電子的ハロゲン種を反応剤として用いているため、不斉反応へと展開することが困難であると思われた。また同様に、西川らのグループ、Weinreb らのグループによる不斉点構築法についても、彼らの手法を不斉合成へと応用することは困難であると予想される。事実、これまでに報告されている不斉合成研究は、著者が報告した 1 例のみである⁵⁵。

そこで著者は、開発した不斉アザスピロ環化反応を適用し、初の不斉全合成を達成すべく、以下の合成戦略を計画した。以下に著者が立案した合成戦略を示す。

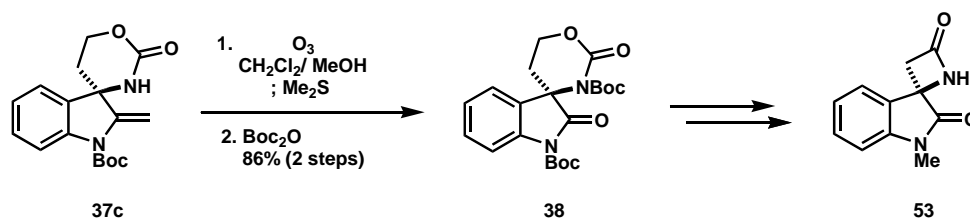
複雑に官能基化された chartelline 類の合成には多様なアプローチの可能性が考えられるが、著者は、まず chartelline 類に最も特徴的なインドレニンにスピロ融合した β -ラクタム部の不斉中心をアザスピロ環化反応を用いて確立した後、イミダゾールフラグメントを連結しマクロ環化反応によって chartelline 類の全合成を行うことを目指した (Scheme 28)。



Scheme 28 Synthetic strategy

2-1. キラルスピロ β -ラクタムの合成に関する検討

まず著者は、不斉アザスピロ環化反応で合成したスピロ環化体 37c が、chartelline の最も特徴的な構造であるインドレニンにスピロ融合した β -ラクタムの合成へ適用可能か検証すべく、磯部、西川らの合成中間体 53 のキラル合成を行った。キラルな環状カルバメート 37c に対し、オゾンを経由して、エナミン単位を酸化的に開裂させオキシインドール骨格を構築後、環状カルバメートの窒素原子を Boc 基で保護した。そして 38 から、キラルな β -ラクタム 53 へと導くことに成功した (Scheme 29)。詳細については本論 2 章第 1 節で述べる。



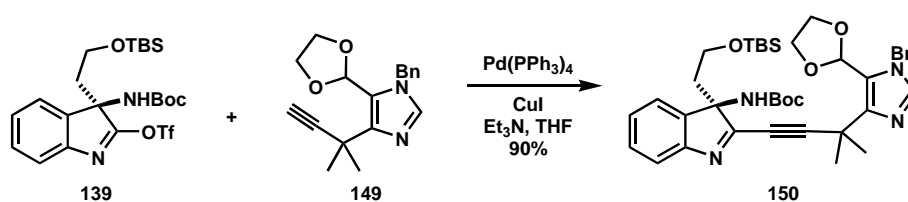
Scheme 29 Synthesis of chiral spiro- β -lactam

2-2 . Chartelline のマクロ環構築に関する検討

上述した Weinreb や西川らの例 (Scheme 24 and 27) から判断すると、現在 chartelline 類の合成研究において困難な課題の一つとなっていることは、「アッパーリムの連結」である。

2-1 ボトムリムの連結に関する検討

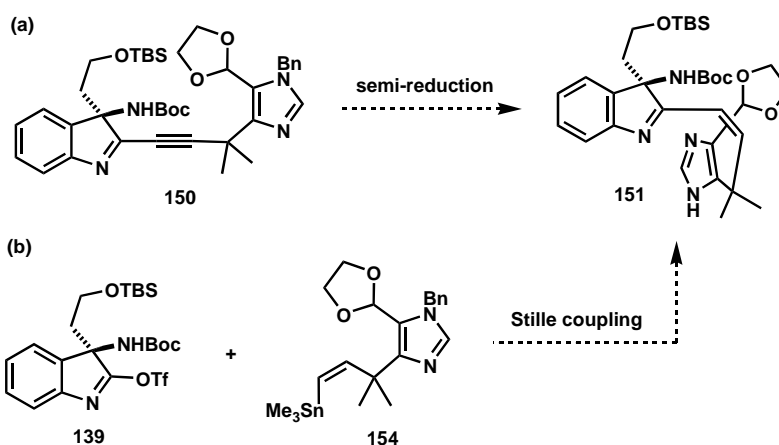
上記までの検討によって、chartelline に存在する不斉四置換炭素中心の構築法を確立したので、次にイミダゾールフラグメントとのカップリング反応を検討した。種々条件検討の結果、イミダゾールの窒素原子をベンジル基にて保護したアルキン **149** を用いると、反応が速やかに進行し、高収率でカップリング成績体 **150** が得られることを見出した (Scheme 30)。この詳細な検討結果は本論 2 章第 2 節で述べる。



Scheme 30 Sonogashira coupling

2-2 (Z)-オレフィンの構築の検討

菌頭カップリング反応によるボトムリムの連結を達成したので、アルキン **150** から (Z)-アルケン **151** への部分還元を検討を行った (scheme 31-a)。しかし、種々条件検討を行ったが、現在のところ (Z)-アルケン **151** の構築には至っていない。また、(Z)-アルケニルスタナン **154** を用いた Stille カップリングによる (Z)-アルケン **151** の構築も試みたが、望むカップリング成績体を得ることはできなかった (Scheme 31-b)。この間の詳細な検討結果は本論 2 章第 3,4 節で述べる。

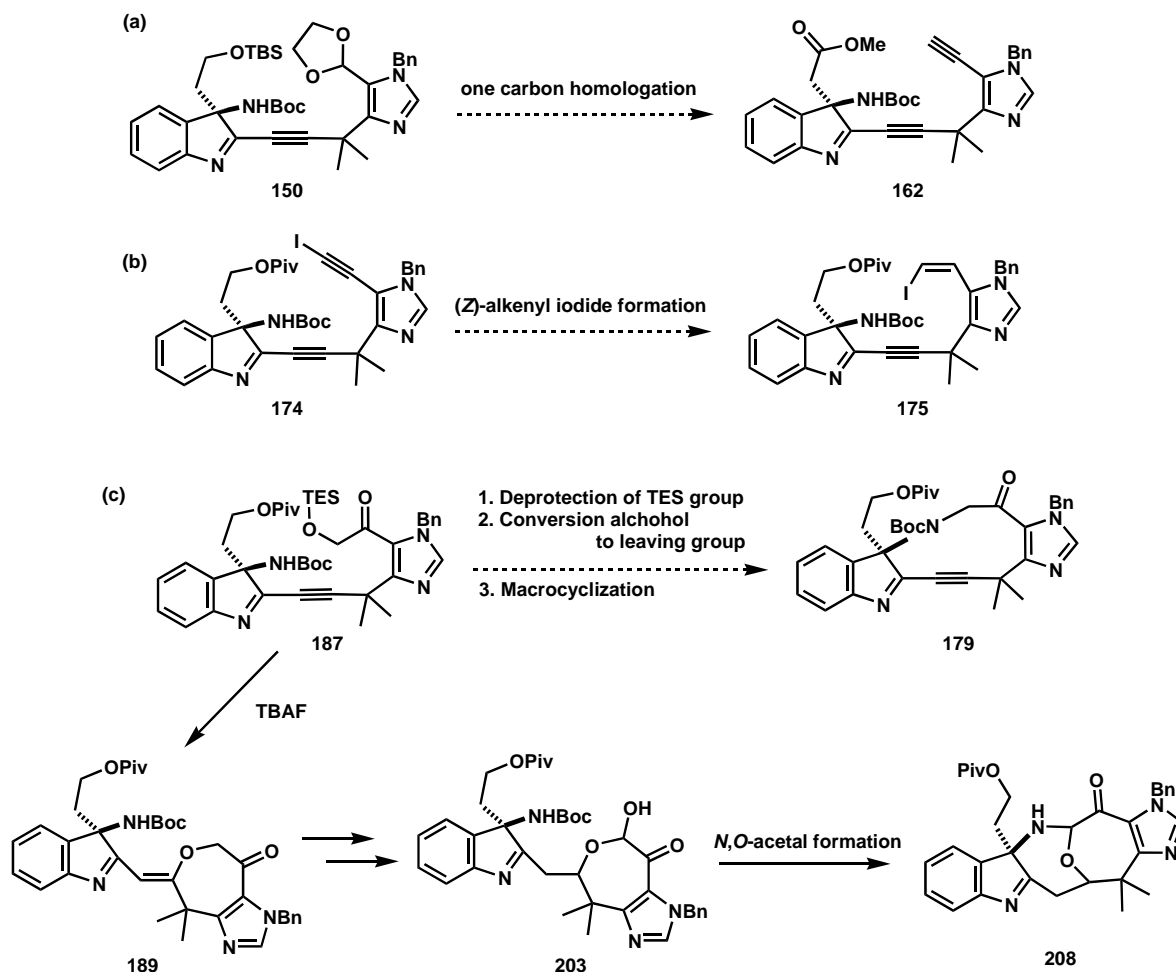


Scheme 31 Attempt to construct (Z)-alkene (a) Semi-reduction of alkyne (b) Stille coupling

2-3 アッパーリムの連結に関する検討

アルキンの部分還元、Stille カップリング反応による (Z)-アルケンの構築がこの段階では困難であることが示唆されたので、(Z)-アルケン部の構築は合成の終盤で行うこととし、アッパーリムの連結について検討を行った (Scheme 32)。菌頭カップリング体 **187** の TES 基の脱保護、生じたアルコール部を脱離基へと変換し、アミノ基とのアルキル化によってアッパーリムの構築を試みていた検討の途上、TES 基の脱保護の際、予期せぬ閉

環体 **189** が得られてきた (Scheme 32-c)。しかし、**189** のケトンの α 位の炭素原子を含んだ 7 員環は反応点が固定化されており、ケトンの α 位を活性化させることで、アップーリムの連結が容易になることが期待された。そこで、閉環体 **189** から合成を行うこととし、3 段階を経てヘミアセタール体 **203** へと導いた。そして、ヘミアセタール **203** を酸性条件下に付したところ、Boc 基の脱保護に伴い *N,O*-アセタール形成反応が起こり、アップーリムの連結に成功した (Scheme 32-c)。このマクロ環形成における詳細な検討は本論 2 章第 5~7 節で述べる。



Scheme 32 Construction of the upper limb

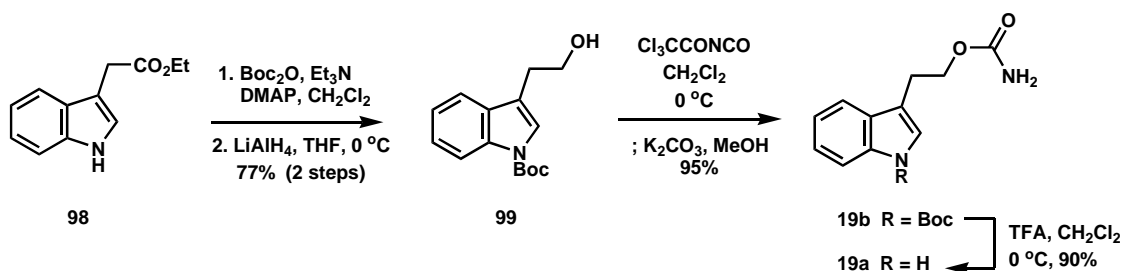
第1章 キラルメタルナイトレンを用いた不斉アザスピロ環化反応による不斉四置換炭素の構築と 3-アミノ オキシインドール類の触媒的不斉合成

第1節 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ を触媒としたアザスピロ環化反応の開発

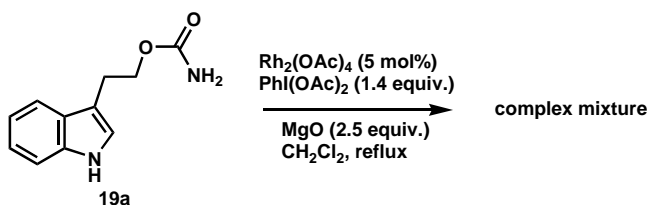
インドールの 3 位に窒素原子をエナンチオ制御下に導入させるアザスピロ環化反応を開発するため、まず、インドリルエチル側鎖を有するカルバメート基質 **19** においてアザスピロ環化反応を惹起する要因の特定を目指し検討を行った。

Indolyethyl carbamate **19a** の合成

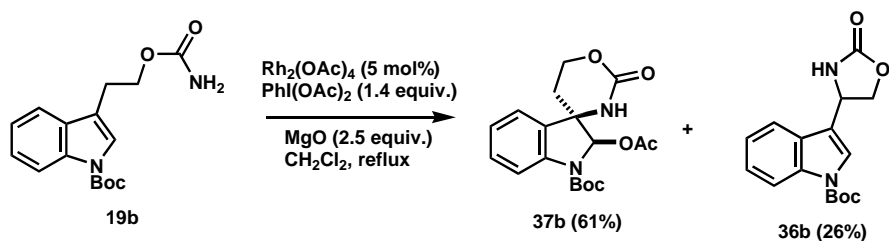
市販のインドール酢酸エステル **98** に対し、インドールの窒素原子を Boc 基にて保護した。その後、エステル部を LiAlH_4 を用いて還元し、生じたアルコール **99** に Kocovsky らの手法³⁸に準じ trichloroacetyl isocyanate を作用させ、粗トリクロロアセチルカルバメートへと導いた後、MeOH 中 K_2CO_3 を用いてトリクロロアセチル基を除去しカルバメート **19b** を 95% の収率で合成した。続いて、 CH_2Cl_2 中 TFA で処理して **19b** の Boc 基を脱保護し **19a** を合成した (Scheme 33)。



得られたカルバメート **19a** に対し Du Bois らの条件¹⁸、すなわち 0.1 M の CH_2Cl_2 中 1.4 当量の $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ と 2.5 当量の MgO 存在下 5 mol% の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ を作用させたところ、基質が酸化的に分解するのみであった (Scheme 34)。



そこで、インドール環上の電子密度を低下させるため、インドール上の窒素原子を Boc 基で保護した基質 **19b** を用いて検討を行った (Scheme 35)。その結果、基質の酸化的な分解は抑制され、望みのアザスピロ環化体 **37b** が 61%、C-H 挿入体 **36b** が 26% 生成した。なお、**37b** の相対立体化学は Padwa らの報告²⁹を基にした推定構造である。



Scheme 35 Aza-spiroannulation with indolyethyl carbamate 19b

インドリルエチルカルバメートにおいて、アザスピロ環化反応が進行することが明らかとなったので、次に様々な置換基を有する化合物の合成を指向し、以下に示した種々のインドリルエチルカルバメート **19c~19g** を調製して、インドール 2 位の置換基の影響を検討した (Figure 16)。

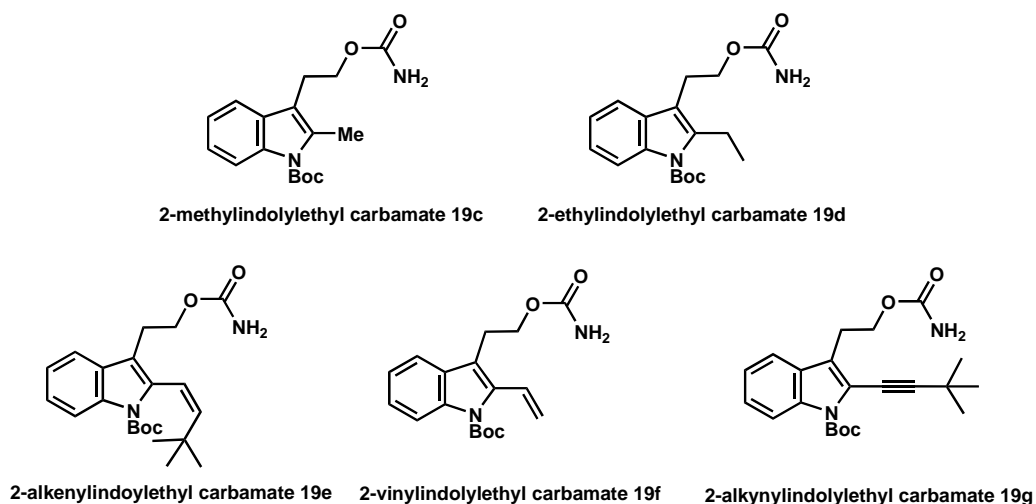
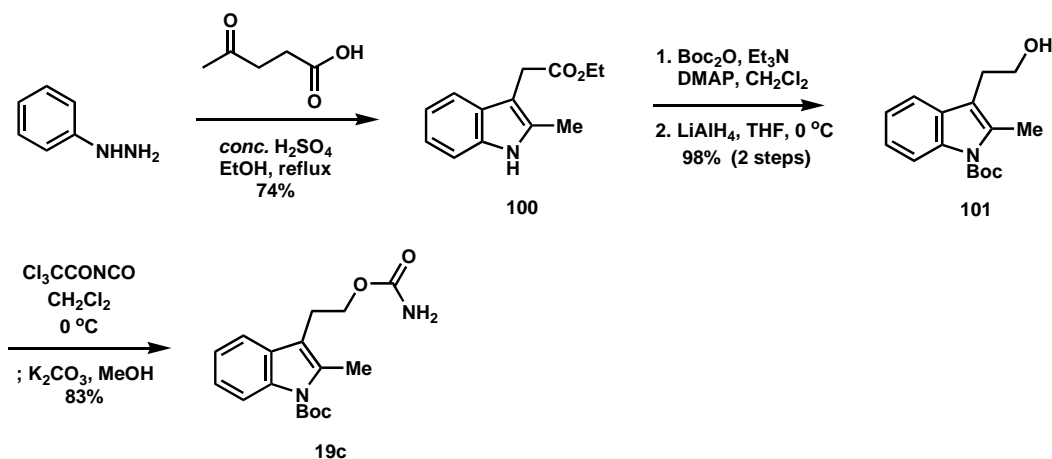


Figure 16 A panel of indolyethyl carbamates

2-Methylindolyethyl carbamate **19c** の合成

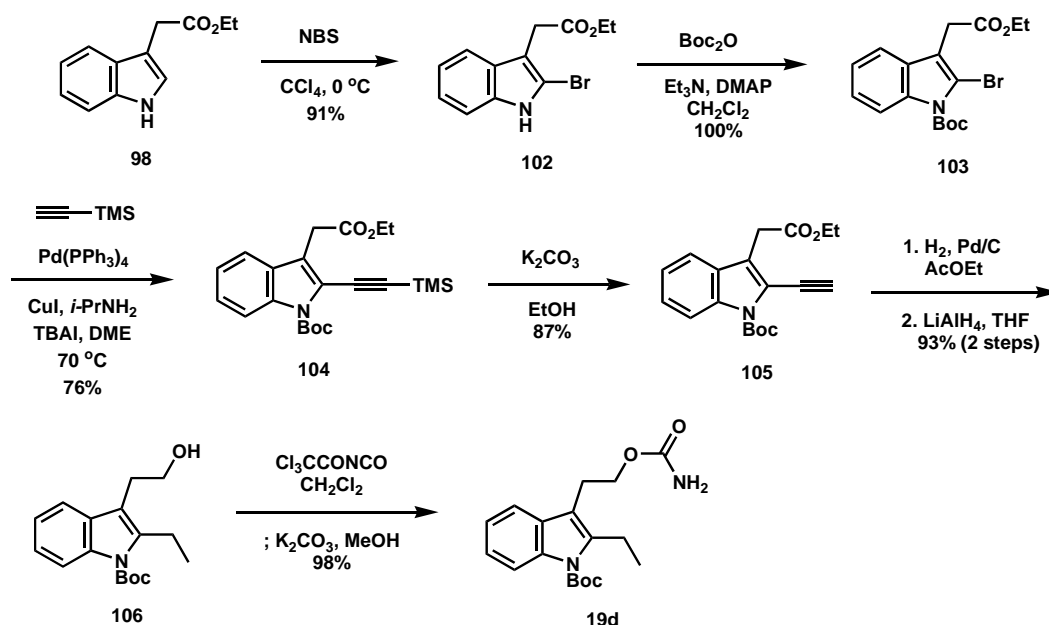
レブリン酸とフェニルヒドラジンから、Fischer インドール合成によって 2-メチルインドール酢酸エステル **100** を調製した³⁹ (Scheme 36)。その後、**100** の窒素原子を Boc 基にて保護し、エステル部の還元、生じたアルコール **101** に対し Kocovsky の手法を用いてカルバモイル化し **19c** を合成した。



Scheme 36 Synthesis of 19c

2-Ethylindolylethyl carbamate **19d** の合成

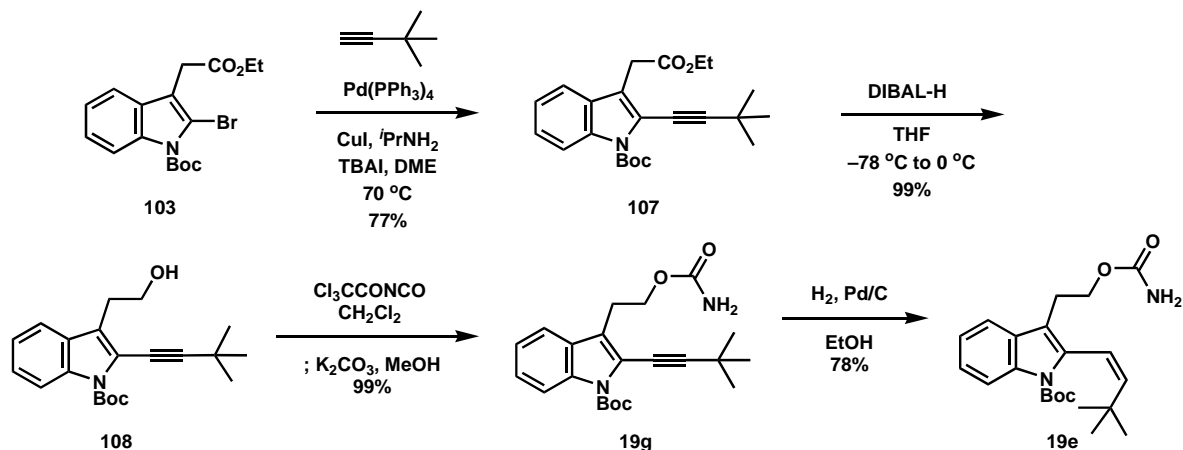
19d の合成は以下のようにして行った (Scheme 37)。インドール酢酸エステル **98** に対し、NBS を用いて位置選択的に 2 位を臭素化した^{33a}。その後、インドールの窒素原子を Boc 化し、TMS アセチレンとの菌頭カップリング反応によって 2 位を 76% の収率でアルキニル化した。アセチレン末端の TMS 基を EtOH 中 K₂CO₃ を用いて脱保護し、生じた末端アセチレンを Pd/C 存在下水素添加することで 2-エチル体 **106** を調製した。さらにエステルの還元、アルコール部のカルバモイル化によって **19d** を合成した。



Scheme 37 Synthesis of **19d**

2-*cis*-Alkenyl および 2-alkynylindolylethyl carbamate **19e**, **19g** の合成

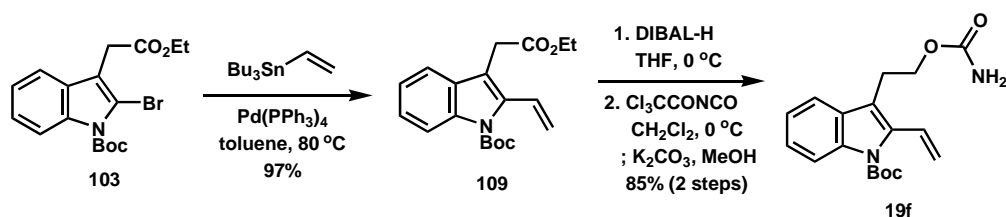
19e と **19g** の合成は以下のようにして行った (Scheme 38)。2-ブロモインドール **103** と *tert*-ブチルアセチレンとの菌頭カップリング反応によってカップリング体 **107** を 77% で得た。その後、DIBAL-H を用いてエステル部を還元し、生じたアルコール **108** をカルバモイル化することで **19g** を得た。また **19e** の合成は、**19g** のアセチレン部のシス還元による合成を検討したところ、Lindlar 触媒存在下では全く反応が進行しなかったため、EtOH 中 Pd/C を用いた部分還元^{33a, 49} によって 2-*cis*-オレフィン体 **19e** を合成した。



Scheme 38 Synthesis **19e** and **19g**

2-Vinyldolylethyl carbamate **19f** の合成

19f の合成は以下のようにして行った (Scheme 39)。2-ブロモインドール **103** とビニルトリブチルスズとの Stille カップリング反応によって、ビニル体 **109** を 97%で得た。その後は、エステル部の還元、生じたアルコールをカルバモイル化しカルバメート **19f** を合成した。



Scheme 39 Synthesis of **19f**

調製したインドリルエチルカルバメート **19c**~**19g** を用い、アザスピロ環化反応を検討した (Table 1)。

まず、2-メチル体 **19c** を用いて検討を行ったところ、望みのアザスピロ環体 **37c** を 91%という高い収率で得ることができた (entry 1)。ここで、生成物として当初予想していたアセテート付加体 **37c'**やインドレニン **37c''**ではなく、メチル基のプロトンが脱離した *exo*-メチレン構造体を得られたことは興味深い (Figure 17)。次に、2-エチル体 **19d** について検討したところ、若干の C-H 挿入体 **36d** が生成するが (10%)、依然として高い化学選択性でアザスピロ環化反応が進行した (85% yield、entry 2)。更なるアザスピロ環化反応の基質適用性を明らかにするため、2-アルケニル体 **19e** および 2-アルキニル体 **19g** を、Du Bois らの条件に付した。その結果、2-アルケニル体 **19e** からは 2 位にアレン構造を有するアザスピロ環化体 **37e** が 43%収率で得られてくるものの、25%程度の C-H 挿入体 **36e** の生成が認められ (entry 3)、また 2-アルキニル体 **19g** からは C-H 挿入体 **36g** が生成するのみであった (entry 5)。なお、**37e** のアレン構造は IR および HMBC 相関によって決定した (Figure 18)。

	aza-spiroannulated product			C-H insertion product	
entry	1	2	3	4	5
R	Me	Et			
	19c	19d	19e	19f	19g
aza-spiro-annulation					
	37c 91%	37d 85% ^a	37e 43%	37f 1.7 ^b	37g ND
C-H insertion					
	36c ND	36d 10%	36e 25%	36f 1 ^b	36g 30%

^a E or Z ratio was 1:0.9

^b The ratio was determined by crude ¹H-NMR

Table 1 Aza-spiroannulation of the various carbamates

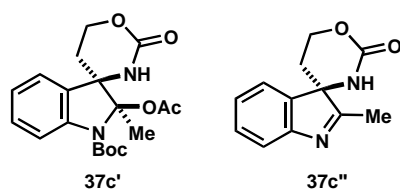


Figure 17 The predicted products

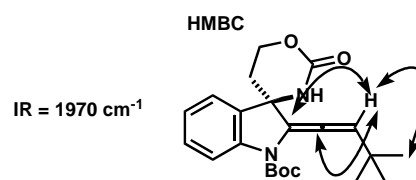
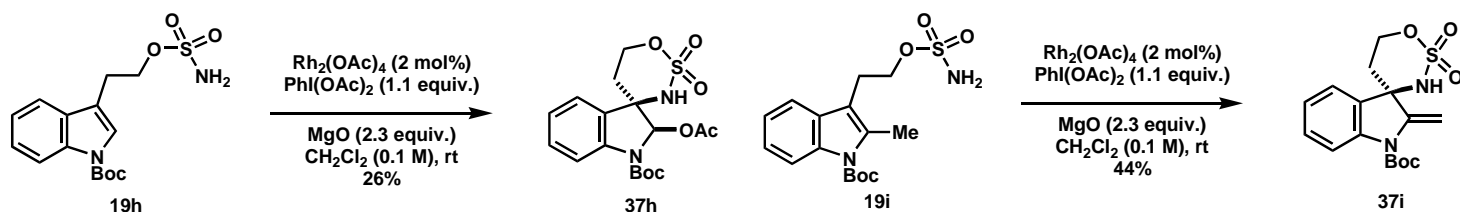


Figure 18 IR and HMBC correlation of 37e

続いて Du Bois らによって良好なナイトレン前駆体となることが報告されているスルファメートエステル部を有する基質 19h、19i に対するアザスピロ環化反応を検討した^{20a} (Scheme 40)。

スルファメートエステルをナイトレン前駆体とした場合、基質の分解が伴ったため、収率はそれぞれ 24%、44%と低～中程度となったが、高い化学選択性でアザスピロ環化体 37h と 37i を得ることができた。



Scheme 40 Aza-spiroannulation with sulfamate esters

未だ詳細な反応機構は不明ではあるが、ロジウムナイトレン錯体を用いた類似のインドール 3 位のスピロ環化修飾法を検討していた Padwa らの報告²⁹を基に考察すると、以下のように説明できる (Scheme 41)。

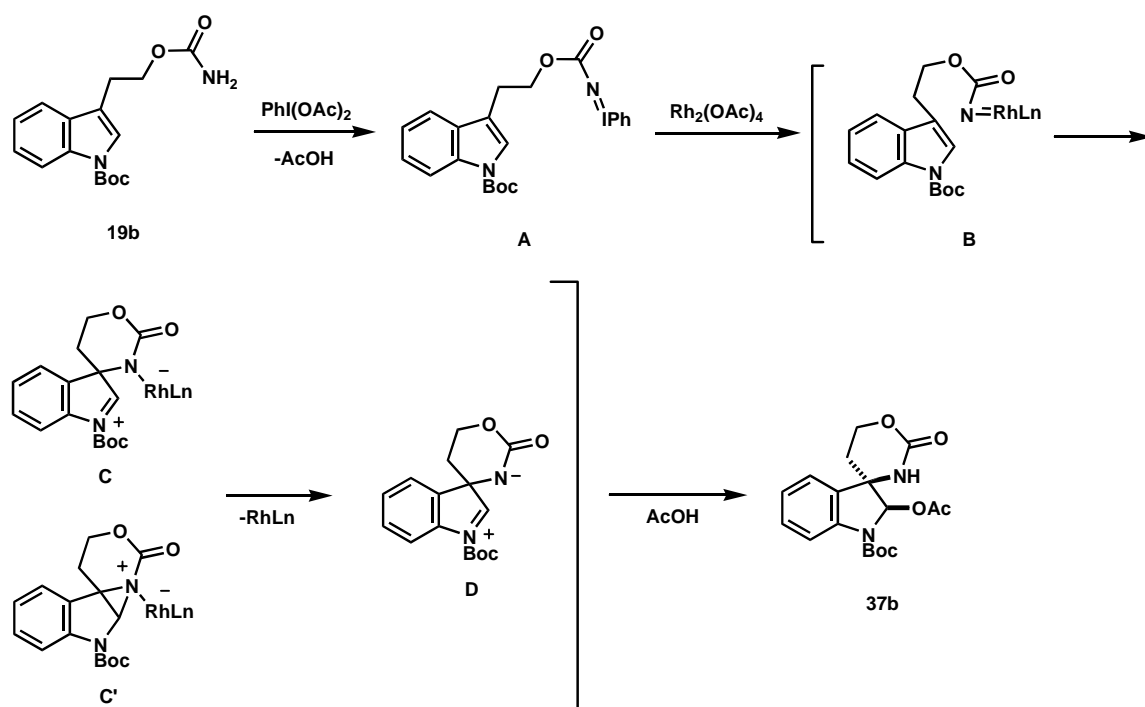
超原子化ヨウ素を用いたカルバメート基の酸化による iminoiodinane **A** の形成

ロジウムナイトレン錯体 **B** への変換

インドールの π 結合のロジウムナイトレンへの付加

ロジウム触媒の脱離によるベタイン中間体 **D** の形成

イミニウムカチオンに対する求核剤の付加によるインドリン **37b** の生成



Scheme 41 Proposed mechanism of Rh(II)-catalyzed aza-spiroannulation

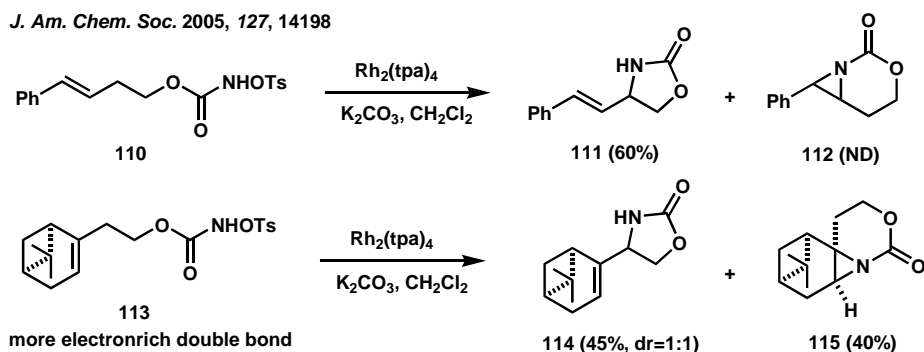
以上の考察を基に著者の検討によって得られた化学選択性、すなわち 2 位がメチルやエチル等の飽和アルキル鎖ではアザスピロ環化反応の化学選択性が高いこと、また飽和アルキル鎖以外のアルケニル、アルキニル基ではスピロ環化の化学選択性が低いまたは進行しないという結果は以下のように推察している。

1. 2 位の置換基がメチル基やエチル基などのアルキル鎖の場合において化学選択性が高い理由

2 位の置換基がメチル基やエチル基などのアルキル鎖の場合、化学選択的にアザスピロ環化反応が進行したのは、アルキル鎖の電子供与能が大きな影響を与えたと考えている。すなわち、アルキル鎖の電子供与能によ

り、*N*-Boc インドール環上の電子密度が向上し、ロジウムナイトレン中間体 **B** において、インドール二重結合からのナイトレンの攻撃が起きやすくなり、アザスピロ環化が高選択的に進行したものと考察している。

なおこの考察は 2005 年に Lebel らによって報告された例からも支持される^{21a}。彼らは、ホモアリルカルバメート **110** に対し $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ を作用させた場合、C-H 挿入体 **111** のみを得ている。一方、より電子豊富な二重結合を有するホモアリルカルバメート **113** に対し同条件に付すと、C-H 挿入体 **114** とアジリジン **115** が約 1:1 の比で得られた事を報告しており、二重結合の電子密度が本反応の化学選択性に重要な役割を果たしていることが示唆される (Scheme 42)。

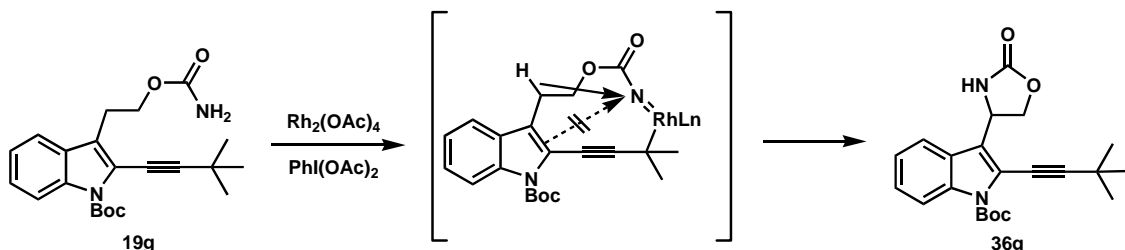


Scheme 42 Importance of the nucleophilic character of the double bond to the chemoselectivity

ところで、2-エチル体において 10%の C-H 挿入反応が競合したのは、エチル基にしたことで、メチル基に比ベインドール環付近が立体的に高くなったことが原因であると考えている。その結果、インドール環のロジウムナイトレンへの接近が若干不利となり、ベンジル位での C-H 挿入反応が競合したものと推察している。

2.2 位の置換基がアルケニル、アルキニル基の場合

インドール環にエチニル基が連結している基質 **19g** は、共役効果によってインドールの電子密度が低下したために π 結合のメタロナイトレンへの付加が起こりにくくなり、C-H 挿入反応が優先する結果になったと考察している (Scheme 43)。



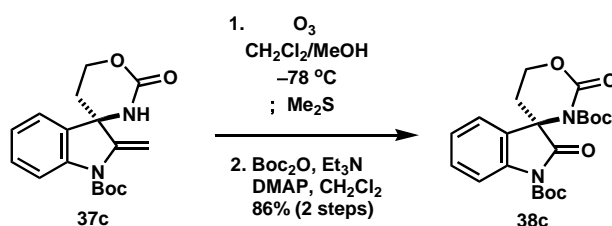
Scheme 43 Transition state of aza-spiroannulation with 2-alkynyl carbamate

また、ビニル基が連結している基質 **19e** については、電子的環境の変化によって、化学選択性が低下したと推察している。すなわち、2-ビニル体 **19f** に対し、アザスピロ環化条件に付したところ、entry 3 同様、スピロ環化体/C-H 挿入体が 1.7:1 で得られた (Table 1, entry 4)。未だ詳細は不明であるが、ビニル基が有する電子的要因が反応の化学選択性に大きな影響を与えていると考えられる。

3. スルファメートエステル 19h, 19i における高化学選択性の理由

Du Bois らによってスルファメートエステルからは 5 員環より 6 員環形成反応が優先することが明らかにされている^{20a}。これは、カルバメートの C-O、C-N 結合に比べ、スルファメートエステルの S-O、S-N 結合が長い (1.58 Å) という事実と、N-S-O 角が 103° と鈍角であることに起因していると説明されている。

2 位にメチル基を有する基質において、高い化学選択性でアザスピロ環化反応進行させる条件を見出したので、反応生成物である 37c の合成化学的有用性を検討するため、天然物や医薬品の構造中に多く含まれるオキシインドールまたはその合成等価体への誘導を行った。



Scheme 44 Conversion 37c to oxindole 38c

スピロ環化体 37c のエナミン部位をオゾンを用いて酸化的に開裂させ、オキシインドール骨格を構築した。生成物が難溶性化合物であったが、環状カルバメートの窒素原子を Boc 基で保護することで、この問題を解決することができ、2 段階 86% の収率でオキシインドール 38c を得ることができた (Scheme 44)。

オキシインドール骨格への変換を実現し、本反応が所期に掲げた目的に適うものであることが確認できたので、次にベンゼン環上の置換基の効果を検証した。今回用いたインドリルエチルカルバメートは、インドール環の電子密度に与える影響を精査するため以下のものを用いた (Figure 19)。

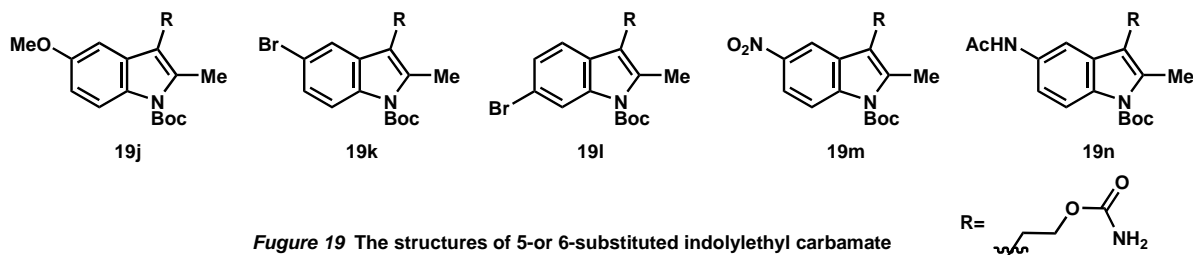
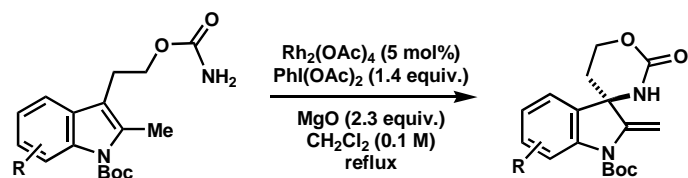
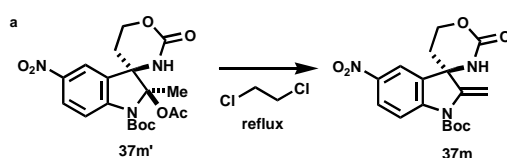


Figure 19 The structures of 5-or 6-substituted indolyethyl carbamate

合成した種々の 5 位または 6 位置換型インドリルエチルカルバメート 19j~19n を用いてアザスピロ環化反応を検討した (Table 2)。



entry	R	time (h)	yield
1	H (19c)	10	91%
2	5-OMe (19j)	9	81%
3	5-Br (19k)	22	83%
4	6-Br (19l)	23	86%
5	5-NO ₂ (19m)	5	73% ^a (2 steps)
6	5-NHAc (19n)	3	18% (55% ^b)



^b PhI(OPiv)₂ was used, instead of PhI(OAc)₂

Table 2 Rh(II)-catalyzed aza-spiroannulation with 5- or 6-substituted indolyl carbamates

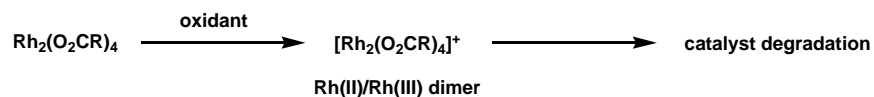
検討の結果、5-OMe 体 **19j**、5-Br 体 **19k** および 6-Br 体 **19l** は良好な収率でスピロ環化体を与えることが分かった (entries 2, 3, 4)。また、6-NO₂ 体 **19m** においては反応終了後の生成物はスピロ環化体ではあったが、エキソメチレン構造ではなく、アセテートが付加した生成物 **37m'** であった (entry 5)。本化合物は、ジクロロエタン中加熱還流させることで、エキソメチレン構造 **37m** へ変換可能であった。

以上までの検討で、本反応は電子供与基 (-OMe) および電子求引基 (-Br, -NO₂) の影響をほとんど受けずに進行することが明らかとなった。

5-AcNH 基質 **19n** においては、スピロ環化体 **37n** の収率は 18% と低収率であった (entry 6)。基質 **19n** を用いた場合、他の基質とは異なり、反応系中の Rh 触媒の鮮やかな緑色が時間の経過とともに黄色へと変化していくのが観測された。

Du Bois らによって触媒の色が変化する現象が報告されている (Figure 20)⁴¹。触媒の色が変化する現象は、Rh(II)/Rh(II) dimer である Rh₂(OAc)₄ が反応系中の酸化条件で 1 電子酸化を受け、Rh(II)/Rh(III) dimer である [Rh₂(OAc)₄]⁺ と酸化されているためであることが示唆されている。Du Bois らはこの Rh 触媒の酸化機構について検討を行い、PhI(OAc)₂ の代わりに PhI(OPiv)₂ を酸化剤として用いることで、Rh 触媒の酸化による分解を抑制することに成功している。すなわち、Rh 触媒は 1 電子酸化を受け Rh(II)/Rh(III) となると色が変わり、更には触媒の分解が進行するが、PhI(OPiv)₂ を酸化剤として用いた場合、系中に生成したピバル酸が [Rh₂(O₂CR₄)]⁺ を還元し、[Rh₂(O₂CR₄)] を再生させるという機構が働き、触媒活性を維持させることができることが報告されている。

i. Oxidant = PhI(OAc)₂



ii. Oxidant = PhI(OPiv)₂

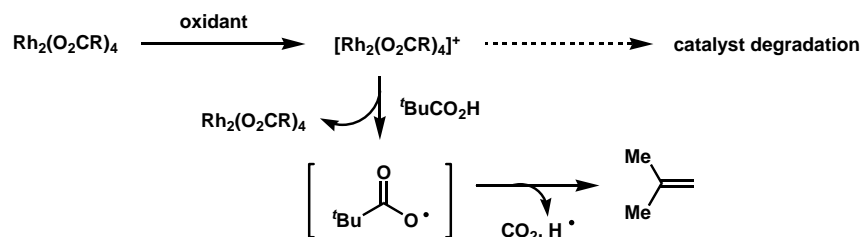


Figure 20 One electron oxidation of Rh₂(O₂CR)₄ and reduction of [Rh₂(O₂CR)₄]⁺ by tBuCO₂H

この報告を基に考察すると、PhI(OAc)₂を用いた場合、基質 **19n** の電子豊富なインドール環部位が酸化的に分解され、ロジウムナイトレン種からの窒素原子の転移反応が速やかに起きずに触媒が分解し、これらが原因となって収率 18%と低収率に留まっていると推察した。そこで、Du Bois らの報告に従い、酸化剤を PhI(OPiv)₂に変更したところ **37n** の収率が 55%まで向上した。

第2節 キラルロジウムナイトレン錯体を用いたエナンチオ選択的なアザスピロ環化反応の検討

前節の検討によって、インドール3位へのアザスピロ環化反応の化学選択性を基質構造によって制御し、高化学選択的にアザスピロ環化体 **37c** を得ることができた。そこで本節では、不斉リガンドを有するロジウム触媒を用いたエナンチオ選択的なアザスピロ環化反応について検討を行った。まず著者は、これまでのカルベン、ナイトレンの化学における実績、触媒の入手性や調製の容易さ、リガンドの多様性を考慮し、橋本らによって開発されている α -アミノ酸の窒素原子をフタルイミド基として保護したリガンドを有する不斉ロジウム触媒について検討を行うこととした (Figure 21)。

前節の検討において、最も良い化学選択性を示した2-メチルインドリルエチルカルバメート **19c** を基質とし、0.1 M CH_2Cl_2 中 2.3 当量の MgO 、1.4 当量の $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 存在下 5 mol% のキラルロジウム触媒を作用させた (Table 3)。

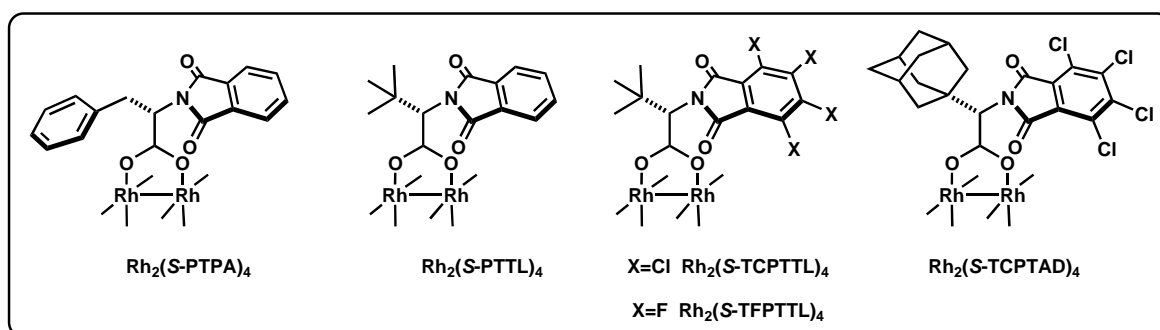
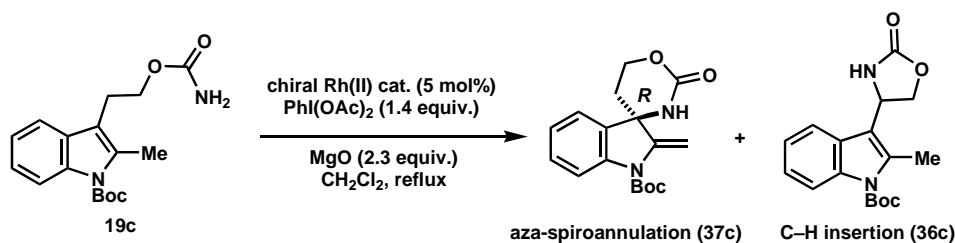


Figure 21 The structure of Hashimoto's catalysts

始めに、(*S*)-フェニルアラニンから誘導される市販の $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ ⁴² をカルバメート **19c** に作用させた (Table 3, entry 1)。その結果、化学収率 93%、光学純度 10%ee とエナンチオ選択性は低いが、キラルなスピロ環化体 **37c** を得た。なお、本検討の光学純度に関しては、スピロ環化体の窒素原子を Boc 基で保護し **116** とした後に CHIRAL PAK[®] AD-H (*i*-PrOH/hexane = 1:10) を用い HPLC 分析により決定した。次に *tert*-ロイシンから誘導しアミノ酸側鎖が立体的にかさ高くなった $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ ⁴³ を用いたところ、目的のスピロ環化体 **37c** の光学純度が 67%ee まで上昇したが、化学収率が 34%にまで低下し、C-H 挿入反応体 **36c** が 46%生成する結果となり化学選択性が低下した (entry 2)。続いて、フタルイミド基の4つの水素原子を電子求引基であるフッ素原子で置換した tetrafluorophthalimide 基を有する触媒 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ ⁴⁴ を作用させた。その結果、収率 62%、90%ee と収率、不斉収率共に向上することを見出した (entry 3)。さらなる不斉収率の向上のため tetrachlorophthalimide 基を有する触媒 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ ^{23,45} を作用させたところ、**37c** の収率は 35%まで低下してしまったが、94%ee まで不斉収率を向上させることができた (entry 4)。また、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ の *tert*-butyl 基をさらに立体的にかさ高くした 1-adamantyl 基をアミノ酸側鎖として有している触媒で、Davies らによってその触媒活性が $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ よりも優れていることが示されている $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ ²⁶ についても検討を行ったところ、化学収率 36%、不斉収率 94%ee と $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ と有意な差が見られなかった (entry 5)。

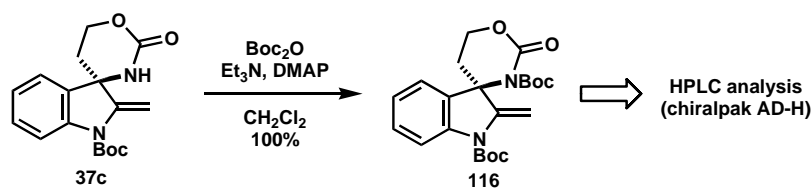
なお絶対配置の詳細な決定法については第1章第3節で記述するが、絶対配置既知の合成化合物 AG-041R へと誘導し、アザスピロ環化反応で構築した不斉中心の絶対配置を *R* と決定した。



entry	chiral Rh(II) cat.	yield (ee) ^a	
		aza-spiroannulation	C-H insertion
1	Rh ₂ (S-PTPA) ₄	93% (10%ee)	
2	Rh ₂ (S-PTTL) ₄	34% (67%ee)	46%
3	Rh ₂ (S-TFPTTL) ₄	62% (90%ee)	19%
4	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₄	35% (94%ee)	
5	Rh ₂ (S-TCPTAD) ₄	36% (94%ee)	

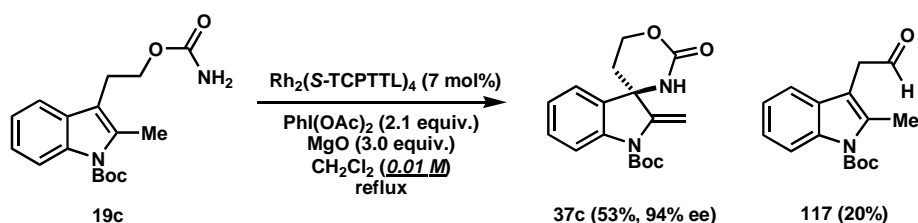
^a Determined by chiral HPLC (Chiralpack AD-H)

Table 3 Chiral Rh(II)-catalyzed enantioselective aza-spiroannulation



Scheme 45 Conversion carbamate 37c to Boc-derivative 116 and the determination of enantiomeric excess

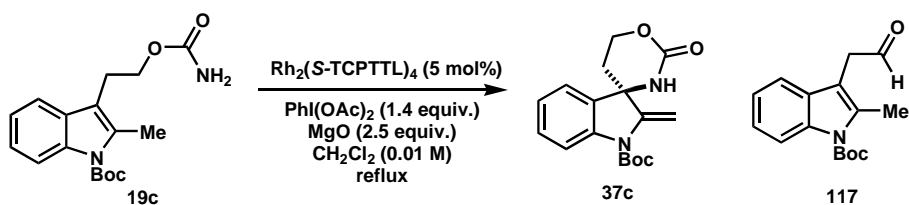
19c に対し、Rh₂(S-TCPTTL)₄ を作用させると 94%ee と良好な光学純度を有するスピロ環化体 37c へと変換可能であることが明らかとなったが、化学収率が 35%と低収率であったため、収率向上の検討を行った。0.1 M の CH₂Cl₂ において、二量体の生成 (詳細な構造は不明) が副生成物の質量分析により示唆されたため、0.01 M と高希釈条件に付した。その結果、二量体の生成が抑えられ 53%収率、94%ee で目的物 37c を得ることができた。更に、反応の副生成物を精査したところ、アルデヒド 117 が 20%生成していることが判明した (Scheme 46)。



Scheme 46 Aza-spiroannulation under high dilution condition

アルデヒド 117 の詳細な生成機構は不明ではあったが、塩基について検討を行った。なお MgO は Du Bois が種々条件検討を行って見出した塩基である¹⁸。まず Mg と同族の Ba、Ca の酸化物である BaO、CaO について検討を行った (Table 4, entries 3 and 4)。これらの塩基は望むスピロ環化体 37c の収率、およびアルデヒド 117 との生成比について MgO と有意な差がなかった。次に Cs₂CO₃ を用いて検討を行ったところアルデヒド 117 の生成は認められなかったが、スピロ環化体が 29%と低収率だった (entry 5)。Proton sponge を用いた検討では、

ほぼ原料回収であった (entry 6)。この原因は溶液が通常の鮮やかな緑色の溶液ではなく、黄茶色の溶液となっていたため、触媒が失活したと思われる。Entry 7, 8 で行った検討では、2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine、K₂HPO₄ を用いた。それぞれ 52%、54%と収率が改善され、特に K₂HPO₄ はアルデヒドの生成も 4%に抑えられた。そこで試薬の当量を増やし、原料を消失させたところ、収率を 70%まで改善することができた。しかし不斉収率を測定したところ、61%ee まで低下した (entry 9)。本条件では、反応終了後 Celites[®] 濾過を行ったところ、entries 1~8 の反応では Celites[®] を通過する Rh 触媒が Celites[®] の上に捕捉されていたため、反応系中で触媒構造が変化し、そのためエナンチオ選択性が低下したことが示唆された。

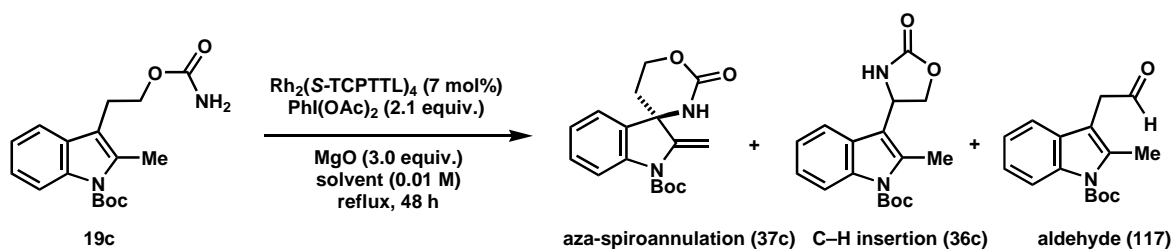


entry	base	yield		
		37c	117 ^b	SM (19c)
1	MgO	36% (94% ee)		
2 ^a	MgO	53% (94% ee)	20%	
3	BaO	45%	9%	9%
4	CaO	39%	13%	11%
5	Cs ₂ CO ₃	29%	N.D.	55%
6	proton sponge	N.D.	N.D.	90%
7	2,6-di- <i>tert</i> -butyl 4-methylpyridine	52%	12%	11%
8	K ₂ HPO ₄	54%	4%	18%
9 ^a	K ₂ HPO ₄	70% (61% ee)	8%	0%

^a Rh catalyst 7 mol%, PhI(OAc)₂ 1.6 equiv. and MgO 3.0equiv. was used. ^b Yield was determined by crude ¹H-NMR

Table 4 Effect of base

次に溶媒について検討を行った (Table 5)。Benzene や *tert*-butyl methyl ether 中で反応を行ったところ、アザスピロ環化体の収率の大幅な低下が観測された (entries 2 and 3)。AcOEt を用いた場合、アルデヒド 117 の生成を 4%まで抑えることができたが、C–H 挿入体 36c が 17%生成し、アザスピロ環体 37c の収率は 43%と改善しなかった (entry 4)。溶媒として acetonitrile を用いた場合は、アルデヒド 117 の収率を 9%にまで抑え、また 37c の収率も 66%と向上したが、エナンチオ選択性が 86%に低下してしまった (entry 5)。



entry	solvent	aza-spiroannulation (37c)	C-H insertion (36c)	aldehyde (117)
1	CH ₂ Cl ₂	53% (94%ee)	trace	20%
2	benzene	16% (92%ee)	19%	13% ^a
3	<i>t</i> BuOMe	<2% (85%ee)	38%	3% ^a
4	AcOEt	43% (94%ee)	17%	4% ^a
5	MeCN	66% (86%ee)	16%	9% ^a

^a NMR yield

Table 5 Effect of solvent

塩基や溶媒の検討によっても、スピロ環化体の収率を向上させることができなかったため、アルデヒドの生成機構に関する知見を得るため、以下の実験を行った。

1. ラジカルスカベンジャー共存下でのアザスピロ環化反応

2. カルバメート前駆体のアルコール 101 でのアザスピロ環化反応

1. ラジカルスカベンジャー共存下でのアザスピロ環化反応

2007 年 Du Bois らは、シクロプロパノール由来のスルファメートエステル 118 に対し、PhI(OPiv)₂ 存在下 Rh₂(esp)₂ を作用させたところ、望みの C-H 挿入体 121 の他に副生成物としてシンナミルアルデヒド 122 が 20% 生成することを報告している (Figure 22)^{46, 47}。彼らはこの 122 の生成機構として以下のメカニズムの可能性を示唆している。1) スルファメートエステル 118 と PhI(OPiv)₂、Rh₂(esp)₂ からの *N*-sulfamoyl ラジカル 119 の生成、2) シクロプロピルアルコキシラジカル 120 への分解、3) シンナミルアルデヒド 122 への開環。

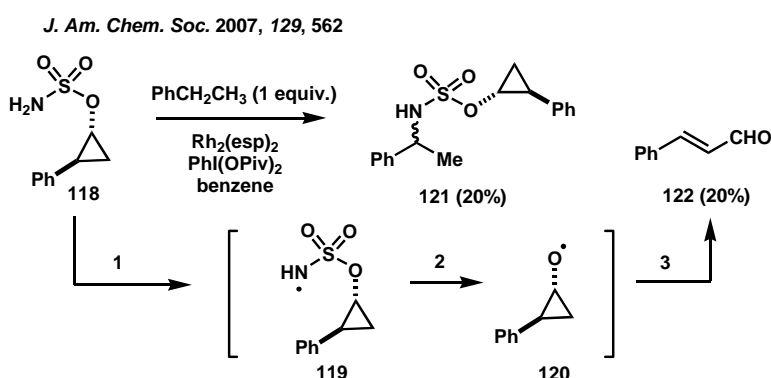
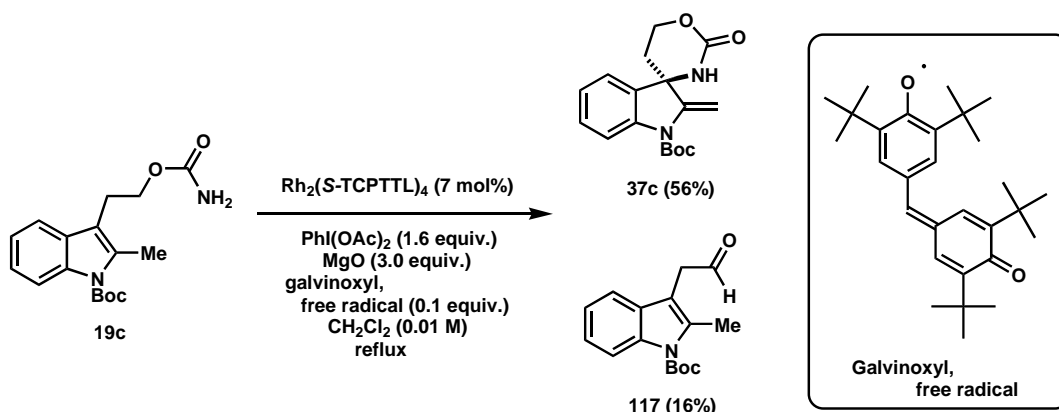


Figure 22 Proposed mechanism of the production of aldehyde 122 by Du Bois

そこで、著者はアルデヒド 117 の生成がラジカル機構経路であるか検証するため、ラジカルスカベンジャーである galvinoxyl, free radical の添加を試みた (Scheme 47)。

しかし、スピロ環化体 **37c** が 56%、アルデヒド **117** が 16% 生成し、ラジカルスカベンジャーの有意な効果は観測されなかった。

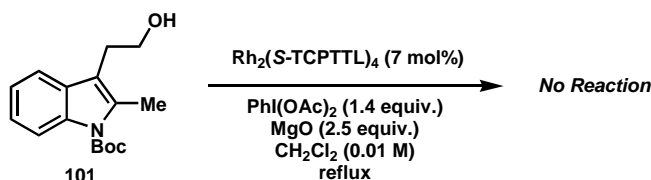


Scheme 47 Aza-spiroannulation in the presence of radical inhibitor

2. カルバメート前駆体のアルコール **101** でのアザスピロ環化反応

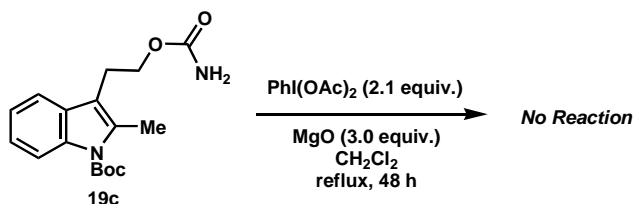
アルデヒドへの酸化がどの段階で起こっているかということに関する知見を得るため、scheme 48 に示すモデル実験を行った。すなわち、カルバモイル基が脱離してからアルデヒドへ酸化されるのか、アルコールの α 位が酸化されてからカルバモイル基が脱離しているかを検討するために、アルコール **101** を Du Bois らの条件に付した (Scheme 48)。

その結果、反応は全く進行せずに原料回収のみで、アルデヒド **117** は生成しなかった。この結果は、アルデヒドへの酸化は、カルバモイルオキシ基の α 位が酸化された後に、カルバモイル基が脱離するという経路を示唆するものである。



Scheme 48 Reaction of alcohol **101** with Rh(II) cat. and PhI(OAc)₂

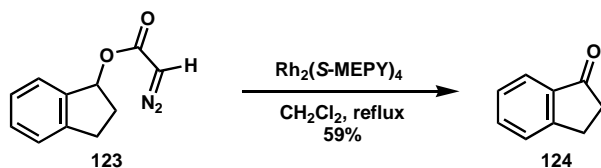
またカルバメート **19c** を用いて、触媒を系中に添加しないコントロール実験を行った (Scheme 49)。すなわち、Rh 触媒を加えずに、MgO、PhI(OAc)₂ を用いる条件に付したところ、全くアルデヒド **117** は生成せず、基質が回収されるのみであった。



Scheme 49 Reaction of carbamate **19c** under Du Bois' condition without Rh catalyst

この実験から得られた結果は、アルデヒドへの酸化の活性種はロジウムナイトレン種であることを意味している。

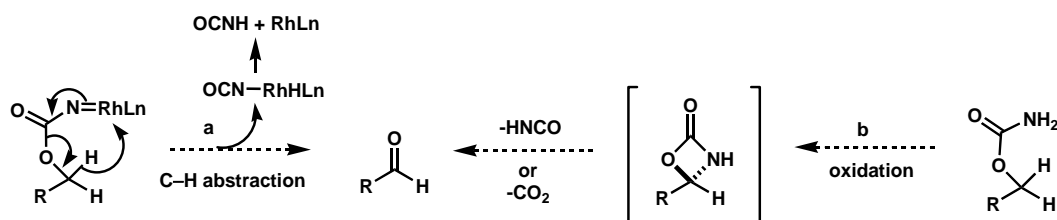
ここで、詳細な文献調査を行ったところ、類似のロジウム種による酸化反応が Doyle らによって 1-indanol diazoester **123** の C-H 挿入反応において報告されていた (Scheme 50)⁴⁸。



Scheme 50 Diazo decomposition of diazo ester **123** to ketone **124** with Rh catalyst

彼らは、この酸化機構はロジウム-カルベン中間体からのヒドリドの引き抜きによるものであると述べている。

そこで、これまでの検討結果とアルデヒドへの酸化の前例を基に、アルデヒドの生成機構の仮説を導いた (Scheme 51)。

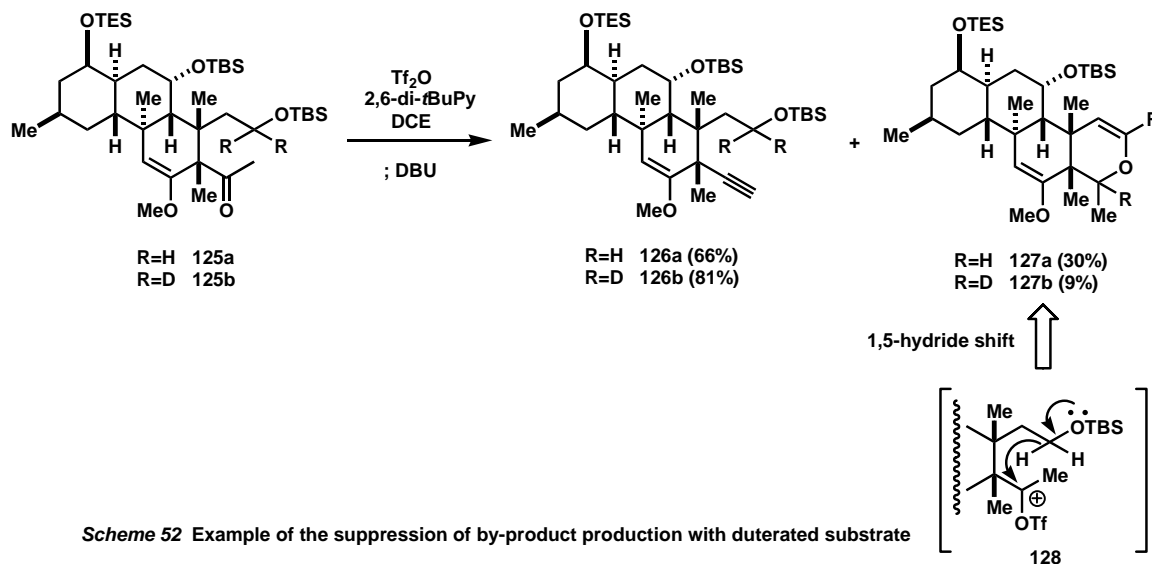


Scheme 51 Aldehyde formation

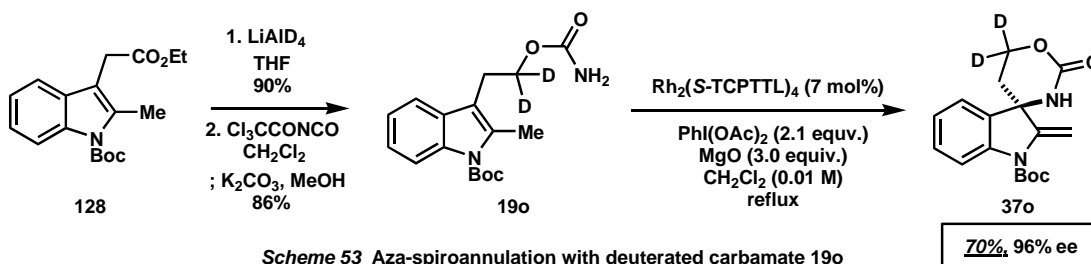
アルデヒドが生成する一つ目のメカニズムは、ロジウムナイトレン種が生成した後にカルバモイルオキシ基の α 位の C-H からヒドリドとして引き抜く機構である (Scheme 51-a)。また二つ目は、カルバモイルオキシ基の α 位の C-H 結合に対し挿入反応が起き、その後、HNCO または CO_2 が脱離することでアルデヒドが生成するのではないかと考えた (Scheme 51-b)。

以上の仮説を基にアルデヒドの生成を抑制するため、カルバモイルオキシ基の α 位の C-H 結合を強固な結合にすることを考案した。もし、C-H 結合を強固な結合にすることが可能であれば、C-H 結合の切断が抑制され、アルデヒドの生成を抑制できるのではないかと考えた。

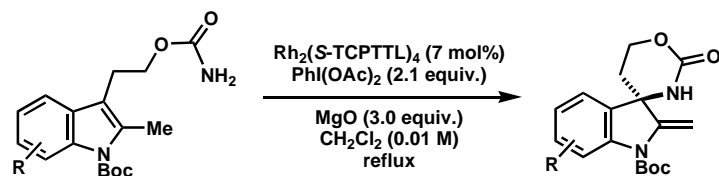
ここで、著者は、谷野、宮下らの norzoanthamine 合成における次の報告に着目した (Scheme 52)。彼らはメチルケトン **125** をアルキン **126** へ変換する際に、非重水素化基質 **125a** において目的物 **126a** が 66%、その他に 30%もの大量の副生成物 **127a** が形成してくる結果となっていた。彼らは副生成物 **127a** は **128** からの 1,5-hydride shift によって形成していると考え、重水素化基質 **125b** を合成し、同条件に付したところ、同位体効果によって副生成物 **127b** の形成が 9%まで抑えられることを報告している⁴⁹。



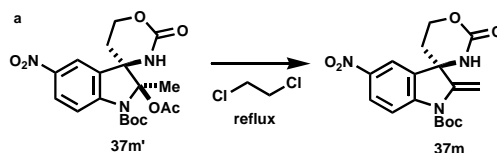
そこで、著者も重水素化基質を用いることで酸素原子の α 位の反応が抑制されることを期して、重水素化基質の調製を行った (Scheme 53)。エステル **128** を LiAlD_4 で処理してアルコールへと還元し、重水素原子を酸素原子の α 位に導入した。その後、アルコールをカルバモイル化し、重水素化基質 **19o** を合成した。得られた **19o** に対し、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を作用させたところ、期待通りアルデヒドの生成は抑制され、キラルなスピロ環化体 **37o** を 70%、96%ee で得ることができ、大幅な収率の改善を行うことができた。



次に本エナンチオ選択的なアザスピロ環化反応の基質適用性を精査するため、芳香環上の置換基の影響を検討した。5 位または 6 位置換型の種々のインドリルカルバメートに対し、最適化した条件に付した。結果を以下に示す (Table 6)。



entry	R	time (h)	yield	ee
1	H (19c)	48	53%	94%
2	5-OMe (19j)	9	50% (70%) ^b	87% (87%) ^b
3	5-Br (19k)	22	63% (65%) ^b	80% (92%) ^b
4	6-Br (19l)	23	72% (73%) ^b	78% (93%) ^b
5	5-NO ₂ (19m)	5	48% ^a (2 steps)	92%
6	5-NHAc (19n)	3	25% ²	76% ²

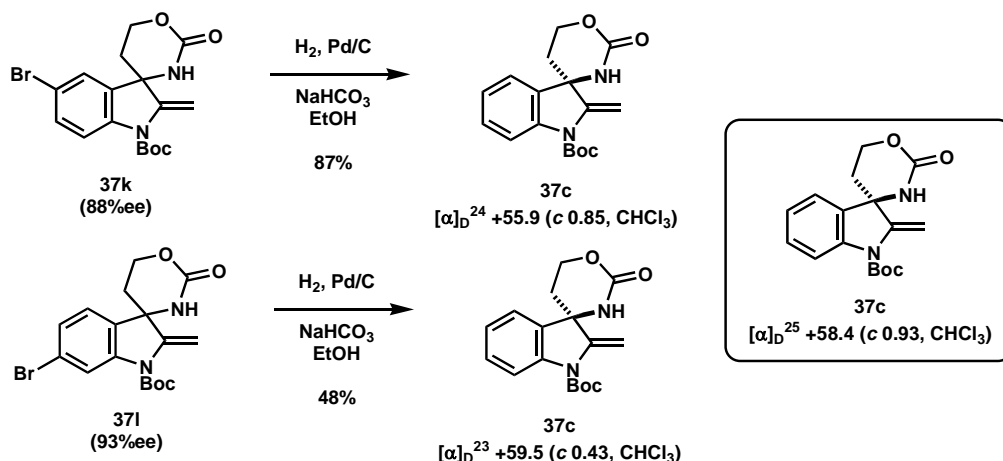


^b PhI(OPiv)₂ was used, instead of PhI(OAc)₂

Table 6 Enantioselective aza-spiroannulation with 5- or 6-substituted indolyl carbamates

検討の結果、いずれの基質においても良好な収率、高いエナンチオ選択性で望みのスピロ環化体を得られることが判明した (entries 1, 2, 3, 4, and 5)。特に、インドールの 6 位にブromo置換基を有する基質 **19l** は、chartelline C と同じ置換様式の基質であり、本基質においてもスピロ環化反応が高エナンチオ選択的に進行した (entry 4)。5-AcNH 体 **19n** は上述したように、PhI(OAc)₂ を用いると、基質及び触媒の分解が観測されたため、PhI(OPiv)₂ を用い、25%と低収率ではあるがキラルなスピロ環化体 **37n** へ導いた (entry 6)。

なお、本検討で合成した 5 置換、6 置換型の生成物の絶対配置については以下のようにして決定した (Scheme 54)。5-ブromo体 **37k** 及び 6-ブromo体 **37l** のブromo基を NaHCO₃ 存在下 Pd/C を用いて加水素分解によって除去した。その後、無置換型の **37c** との旋光度の比較によって良い一致を示したので、**37k** および **37l** の絶対配置を *R* と決定した。



Scheme 54 Confirmation of absolute configuration

またここで興味深いことに、エナンチオ選択性が若干低下した基質 5-Br 体 **19k** および 6-Br 体 **19l** に対し、酸化剤として $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ の代わりに $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ を用い反応を行ったところ、それぞれ 92%ee、93%ee とエナンチオ選択性が向上した (entries 3 and 4)。一方、この現象には基質特異性も存在し、5-OMe 体 **19j** に対して $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ を作用させたが、エナンチオ選択性に変化はなかった。

基質特異性はあるものの、上記の結果は、超原子価ヨウ素から遊離したカルボン酸がその反応性に影響を及ぼしている可能性を示唆する結果であり、今後、カルボン酸が反応に与える影響について精査する必要があると考えている。

現在、詳細な機構については不明だが、現在以下の 2 つの可能性を考察している。

1) 系中でロジウム触媒が酸化されて分解されるのを防いでいる

上述したように、Rh 触媒は 1 電子酸化を受け、 Rh(II)/Rh(III) となるとその触媒活性を失ってしまう。しかし、酸化剤として $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ を用いることで系中に発生したピバル酸が Rh(III) を還元し、触媒活性を維持することができる。

すなわち、僅かに系中で酸化された Rh 触媒をピバル酸が Rh(II) へ再生することで、キラルロジウム触媒の安定性が向上し、エナンチオ選択性が改善された。

2) ロジウム触媒とピバル酸が相互作用している

系中に発生したピバル酸が Rh 触媒中の不斉リガンドと相互作用することで、触媒の構造に変化を与え、その変化により不斉認識の際、一方のエナンチオマーが生成する遷移状態が有利となり、スピロ環化体の光学純度が向上した。

以上までの検討によって、5-AcNH 体 **19n** を除き、種々の電子供与基、求引基が置換した 2-メチルインドリルエチルカルバメートは高エナンチオ選択的にアザスピロ環化反応が進行することが明らかとなり、アザスピロ環化反応の有用性を示すことができた。また、アザスピロ環化体 **36c** のエナミン部位を酸化的に開裂させることで、オキシインドール骨格へと誘導可能であり (Scheme 44)、3-aminooxindole 類の触媒的不斉構築法の開発に成功した。

第3節 ガストリン/CCK-B 受容体アンタゴニスト AG-041R の合成とアザスピロ環化体の絶対配置の決定

開発した不斉アザスピロ環化反応の有用性を立証するため、中外製薬においてガストリン/CCK-B 受容体アンタゴニストとして見出された AG-041R (2) の合成を行った (Figure 23)。なお AG-041R は光学活性体として合成され、その絶対配置は、アルコール誘導体 129 の X 線結晶構造解析によって 3 位の立体が *R* と決定されているため、本合成を通じてアザスピロ環化体 37o の絶対配置の決定を図った。

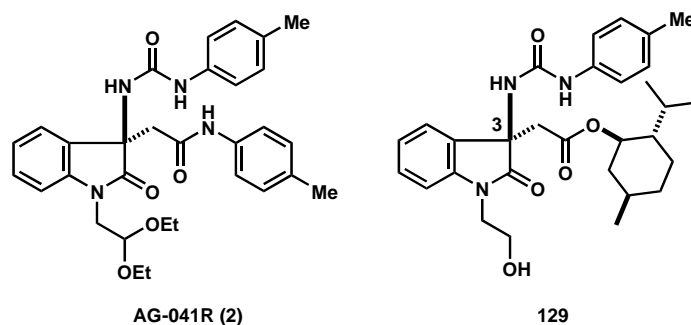
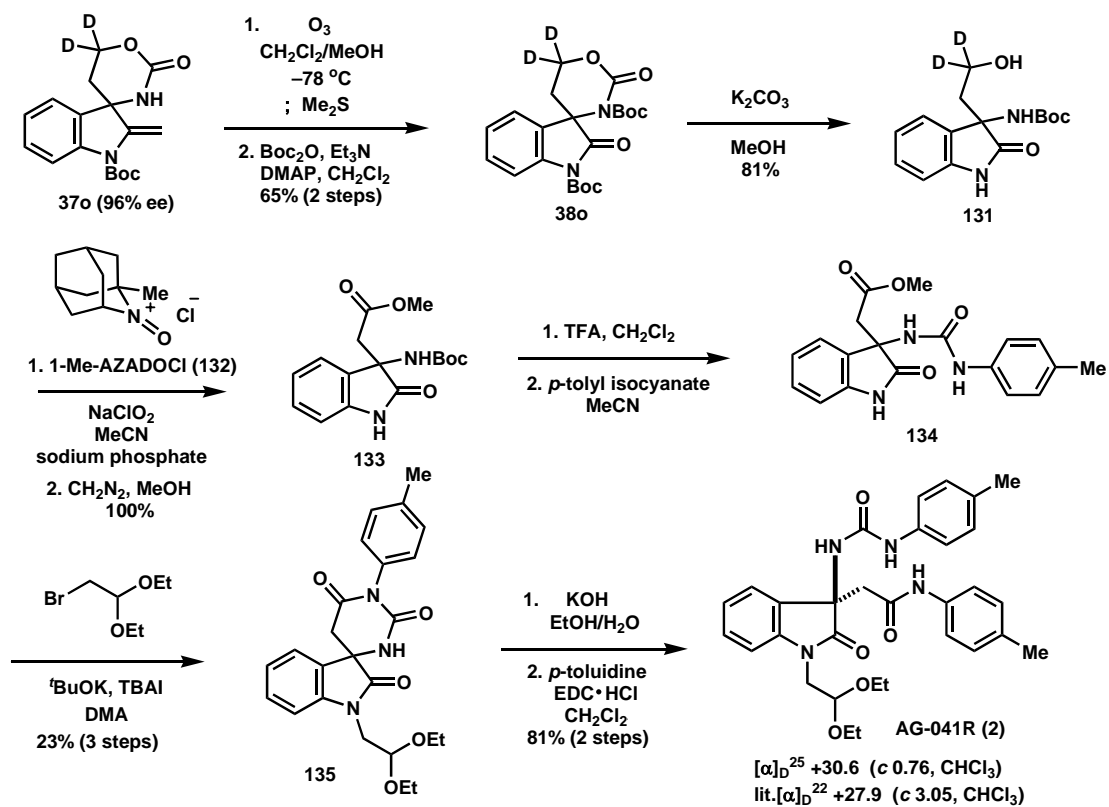


Figure 23 The structure of AG-041R (2) and alcohol derivative 129

まず、スピロ環化体 37o のエナミン部をオゾン開裂によってアミドへと変換しオキシインドール骨格を構築後、環状カルバメートの窒素原子を Boc 基で保護し、38o を得た。その後、MeOH 中炭酸カリウムを作用させ、環状カルバメートの開環とアミド上の Boc 基の脱保護を同時に行い、131 へ変換した。得られたβ-アミノアルコール 131 に対し、当研究室で開発された 1-methyl-2-azaadamantane *N*-oxyl (1-Me-AZADO)^{50a} のオキソアンモニウムイオン (132) を用いるアルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応^{50b}に付したところ、酸化反応が速やかに進行しカルボン酸が得られた。MeOH 中 CH₂N₂ で処理しメチルエステル 133 とし、TFA を用いて Boc 基を脱保護した。生じたアミノ基に対し *p*-tolyl isocyanate を作用させ、ウレア 134 とし、インドールの窒素原子を DMA 中 bromoacetaldehyde diethylacetal、^tBuOK を用いてアルキル化し環状ウレア 135 を 3 工程 23% の収率で得た。続いて、環状ウレアを EtOH/H₂O 中 KOH を用いて開環させ、生じたカルボン酸部を EDC 存在下、*p*-toluidine との縮合によって AG-041R (2) の合成を達成した⁵¹。

合成した AG-041R の旋光度を測定したところ、 $[\alpha]_D^{25} + 30.6$ (*c* 0.76, CHCl₃) と文献の旋光度 $[\alpha]_D^{22} + 27.9$ (*c* 3.05, CHCl₃) と良い一致を示したことから、絶対配置は *R* 体であると決定した。



Scheme 55 Synthesis of AG-041R

第4節 エナント選択性の発現機構

本節では、2-メチルインドイルカルバメート **19c** に対し、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を触媒として用いたときの高エナント選択性の発現機構と生成した *R* の絶対配置の発現機構について考察した結果を述べる。

1993 年橋本らは、彼らが開発したキラルな二核 Rh 触媒錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ の X 線結晶構造を報告している^{42b,d} (Figure 24)。

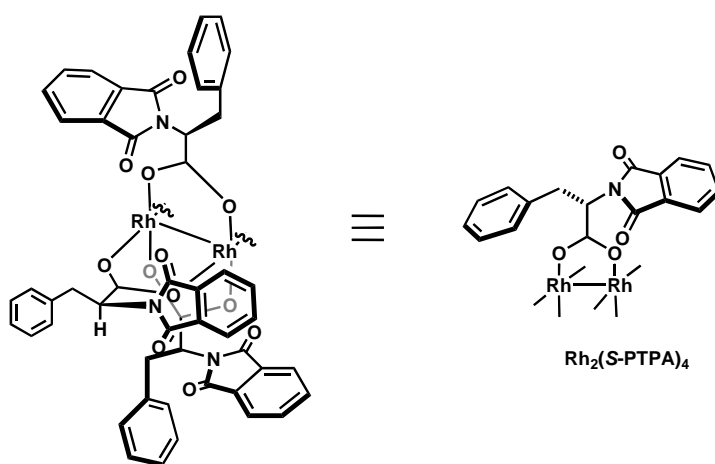


Figure 24 X-ray structure of $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$

彼らは、*N*-phthaloyl 基を有する触媒は、結晶中では 4 つの phthaloyl 基が Rh 面に対し 2 つが面の上、残り 2 つが面の下向きに配向する up-up-down-down 構造をしていることを X 線結晶構造解析から明らかにしている。そして、反応部位に大きく張り出したフタルイミド基が立体制御因子として機能し不斉空間を構築しているものと推測している。

一方、2009 年 Fox は $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ ⁵²、Charette らは $\text{Rh}_2(\text{S-PTV})_4$ および $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_4$ の X 線結晶構造解析にそれぞれ成功し⁵³、橋本らが報告した up-up-down-down 構造とは異なった構造を報告している。

彼らの X 線結晶構造解析の結果、4 つ全ての phthaloyl 基と *tert*-ブチル基がそれぞれ同じ面を向き、「chiral crown 構造」と呼ばれる構造をとっていることが明らかとなった。この触媒構造の特徴を以下に述べる (Figure 25)。

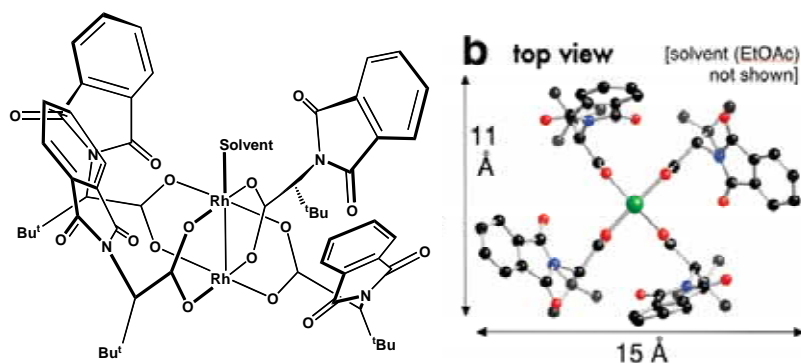
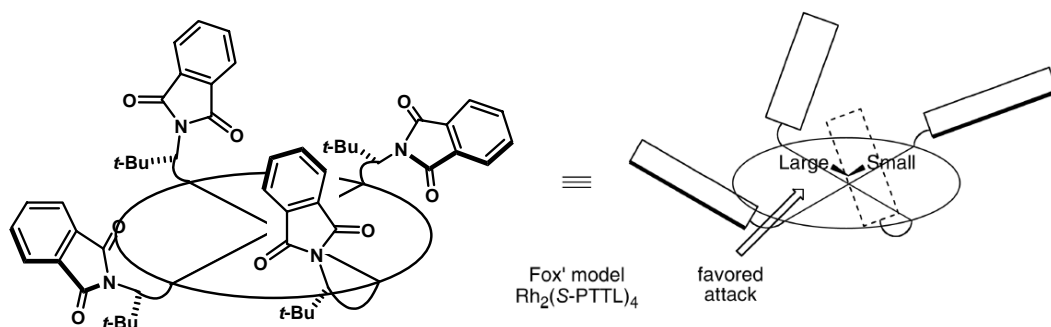


Figure 25 X-ray structure of $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$



1. 立体要求性の大きい *tert*-ブチル基が触媒のアキラルな面の反応性をブロックし、同じ面に配向している 4 つの phthaloyl 基でキラルな反応場を作り出している。
2. 触媒のキラルな面には完全な円形ではなく、空間的に空いている方向 (15 Å) と狭い方向 (11 Å) がある楕円形の形をしている。
3. 向き合う 2 つの phthaloyl 基が Rh–Rh 方向に張り出し、残りの 2 つは僅かに傾斜した形をとることで、溶媒 (AcOEt) を除けば C_2 対称の構造をとっている。

また、Charette らは $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})$ と $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ の溶液中での構造解析も行っている⁵³ (Figure 26)。彼らは、それぞれの触媒の ^1H - ^{13}C heteronuclear NOESY 相関スペクトルを測定し、フタルイミド基の水素原子がクロロ基で置換された $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ は溶液中においてもすべてのフタルイミド基が *up* の構造を保持していることを確認している。一方で、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ は $\text{dichloromethane-d}_2$ 中で、*tert*-ブチル基の ^1H とフタルイミド基の ^{13}C の間に相関が観測されたことから、一つのフタルイミド基がフリップすることを明らかにし、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ は溶液中では柔軟な構造変化が起きていることを報告している。

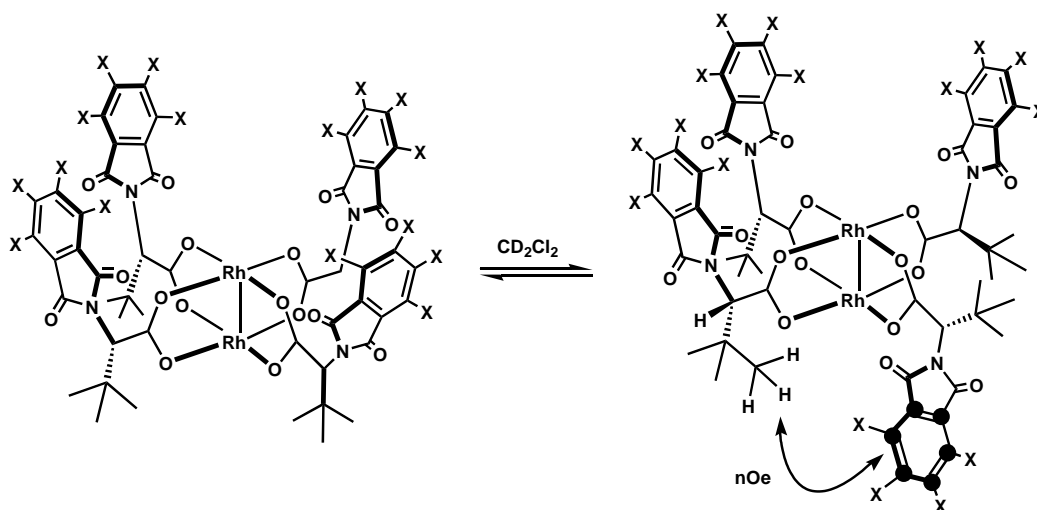


Figure 26 NOESY experiments on $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})$ and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$

以上の報告を基に、アザスピロ環化反応の高エナンチオ選択性の発現機構と生成した *R* の絶対配置の発現機構について考察を行った。

1. 絶対配置 *R* の発現機構について

カルバメート基と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ から iminoiodinane が生成し、このものが Rh 触媒と反応しロジウムナイトレン種が生成する。その際、figure 27 に示すようにインドリルエチル部は触媒の chiral crown 構造の空間的に空いている位置に配置される。その後、インドール部がロジウムナイトレンに接近する際に、紙面の奥側 (Figure 27-a) から接近する方向と、紙面の手前側 (Figure 27-b) から接近する方向、2 種類が考えられるが、a 側からの接近では、張り出している phthaloyl 基との立体障害が生じるため、b 側からの接近が優先し、3 位の絶対立体配置が *R* のスピロ環化体が生成したと考えている。

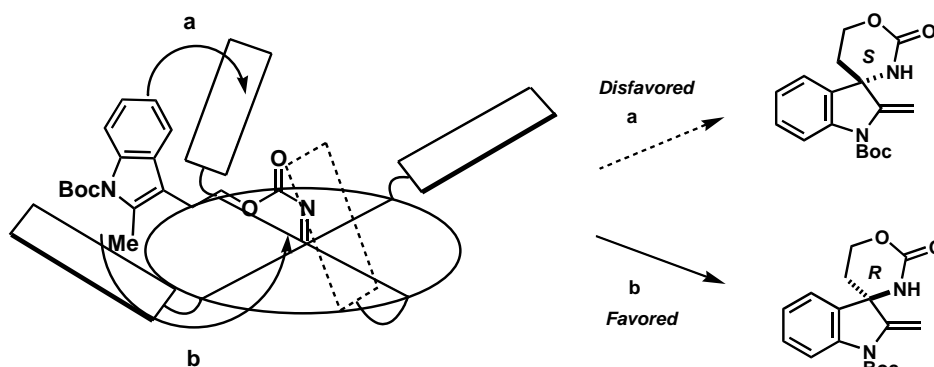


Figure 27 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ predictive model for enantioselective aza-spiroannulation

2. 高エナンチオ選択性の発現機構について

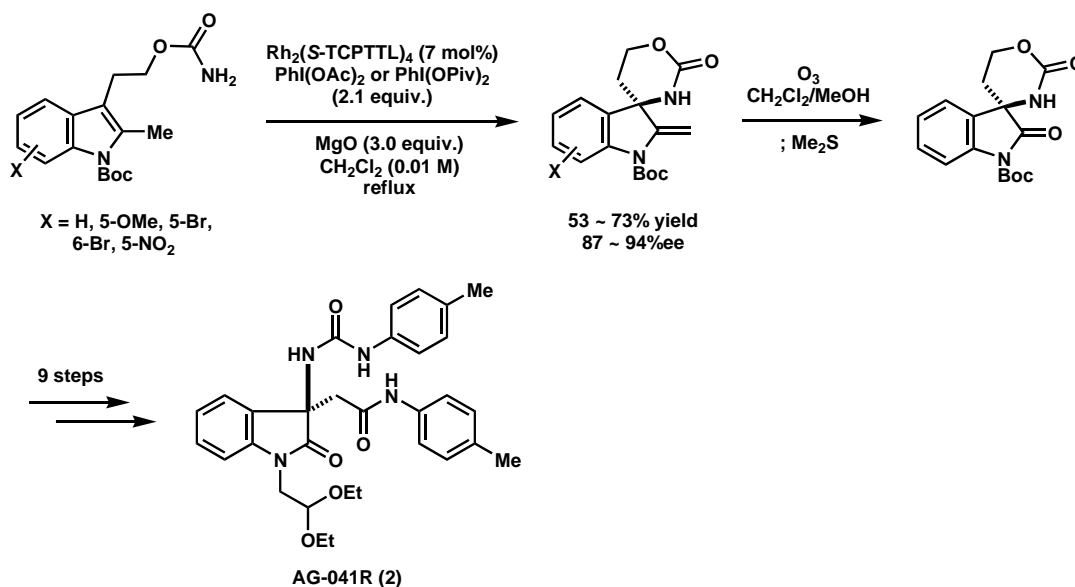
Charette らの報告は、著者の結果における $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いた場合、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ や $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ に比べエナンチオ選択性が高い理由に対し、一つの説明を与えてくれる。

アザスピロ環化反応において触媒の3次元構造がエナンチオ選択性発現に大きく影響していることが示唆される。すなわち高エナンチオ選択性発現の要件として触媒のリガンドの all-up 構造が必要であり、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ や $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた場合、触媒構造が up-up-down-down 構造 [$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$] や一つのフタロイル基がフリップし up-up-up-down 構造 [$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$] となるために、高いエナンチオ選択性を発現するのに適切なコンフォメーションをとることができず、選択性が低下しているものと考えている。

[小括]

ここで以上の本章より得られた結果を小括する。著者はインドール 3 位の不斉四置換炭素を構築する手法として、インドリルエチルカルバメートを基質としたエナンチオ選択的アザスピロ環化反応を検討した (Scheme 56)。検討の結果、インドール 2 位の置換基が反応の化学選択性に大きな影響を与えるという知見を得、特に 2-メチル体 **19c** において良好な化学選択性でアザスピロ環化反応を進行させることに成功した。また $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ をキラル触媒として用いることで、芳香環上の置換基 X が電子供与基 ($X = \text{OMe}$)、求引基 ($X = \text{Br}, \text{NO}_2$)、いずれの基質においても、良好な化学収率及び光学純度を有する **37j**~**37n** が得られた。なお、**37c** はエナミン部位の酸化的開裂によって、オキシインドール骨格へと誘導可能であり、3-アミノオキシインドールの触媒的不斉構築法の開発に成功した。

次に、開発したエナンチオ選択的アザスピロ環化反応によって得られた **37o** から gastrin/CCK-B 受容体アンタゴニスト AG-041R (**2**) の合成を達成し、本反応の有用性を実証することができた。また、AG-041R の合成を通じてアザスピロ環化体 **37o** の絶対配置を R と決定した。



Scheme 56 Short summary

第2章 Chartelline 類の不斉全合成研究

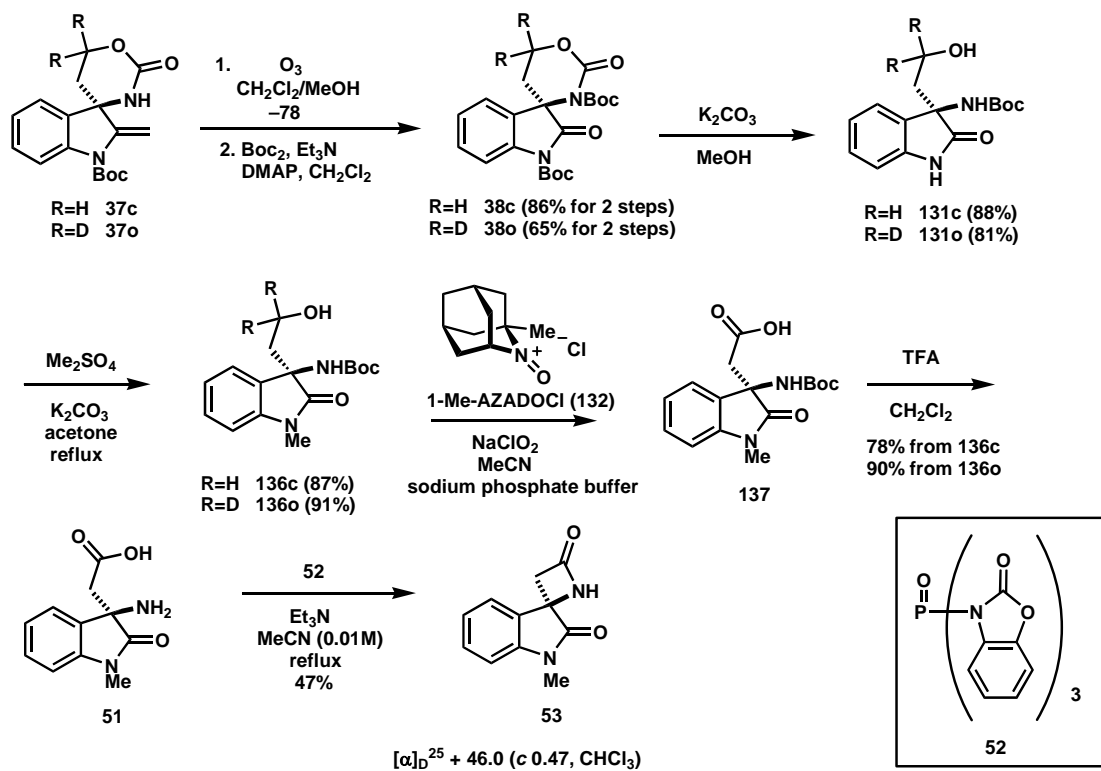
第1節 キラルなスピロ-β-ラクタム 53 の合成

前章の検討によって、インドール 3 位に窒素原子を含んだ不斉四置換炭素を高エナンチオ選択的に構築するアザスピロ環化反応を開発することに成功した。そこで、本手法の更なる有用性を実証するため、複雑で特異な骨格を有する天然物 chartelline 類の不斉全合成への応用を図ることとした。まず本節では、アザスピロ環化反応の chartelline 類の不斉合成における有用性を検証するため、前章に述べたアザスピロ環化反応より得られる 37c から、磯部、西川らが chartelline 合成における鍵化合物として設定しラセミ合成したスピロ-β-ラクタム 53 の不斉合成を検討した (Scheme 57)。なお、本検討では 37c と共に、前章のアザスピロ環化反応において収率改善に有効であった重水素化体 37o (96%ee) も原料として用い、53 まで導いた。

スピロ環化体 37c, o のエナミド部をオゾン分解しアミドへ変換後、環状カルバメートの窒素原子を Boc 基で保護し、MeOH 中 K_2CO_3 を作用させて環状カルバメートを開環し、β-アミノアルコール 131c, o を得た。131c, o のアミド部を 1.5 当量の炭酸カリウム存在下 1.5 当量のジメチル硫酸を用いて位置選択的にメチル化し、136c, o へ変換した。

次のアルコールのカルボン酸への酸化反応において、重水素化基質 136o は同位体効果による反応速度の低下が危惧されたが、5 mol% の 1-Me-AZADO のオキソアンモニウムイオン (132) を用いる酸化反応^{50b}に付したところ、非重水素化基質 136c は約 40 分で反応が終了したのに対し、重水素化基質 136o は約 60 分で終了し、顕著な反応速度の低下は見られなかった。

その後、カルボン酸 137 の Boc 基を TFA を作用させて脱保護し、イオン交換樹脂 (DOWEX) を用いて精製し、β-アミノ酸 51 を得た。この β-アミノ酸に対し、西川ら報告に従い^{36a}、acetonitrile 溶液の 0.01 M 高希釈条件下、1.5 当量の tris (2-oxo-3-benzoxazoliny) phosphine oxide 52⁵⁴ を作用させたところ、47% の収率でキラルなスピロ-β-ラクタム 53 を合成することに成功した⁵⁵。なお 53 の β-ラクタム構造は IR で 1774 cm^{-1} のピークを確認し、決定した。また、53 の旋光度は $[\alpha]_D^{25} +46.0$ (c. 0.47, $CHCl_3$) であった。

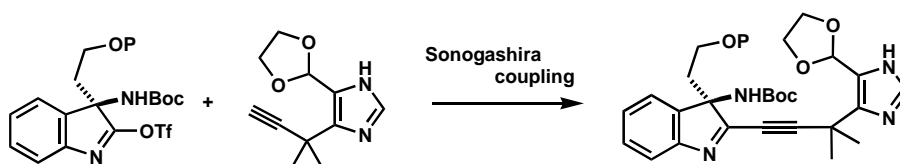


Scheme 57 Synthesis of chiral- β -lactam 53

第2節 菌頭カップリング反応によるインドールフラグメントとイミダゾールフラグメントの連結の検討

本節では、これまでの検討によって構築したインドールの3位に窒素原子を含む不斉四級中心を有するインドールフラグメントとイミダゾールフラグメントとのカップリング反応についての検討を示す。

まず、2005年のBaranらのマクロ環構築に関する報告^{33a}を参考に、最も確実性の高い菌頭カップリング反応によるボトムリム連結の検討を行った (Scheme 58)。

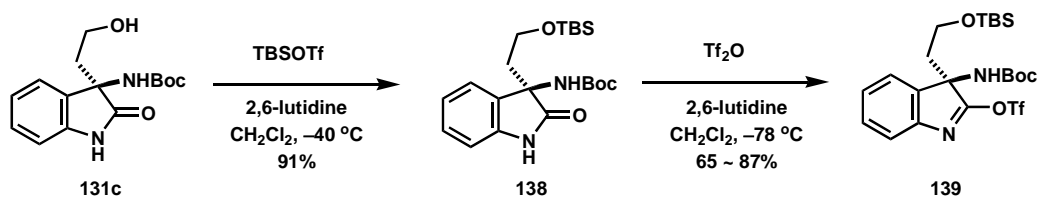


Scheme 58 The plan for the construction of bottom limb

菌頭カップリング反応に必要な、トリフラートとアルキンの合成は以下のようにして行った。なお、以降の合成検討においては、まずマクロ環構築法の確立に主眼を置き、ラセミ体のインドールフラグメントを用い検討を行っている。

トリフラート 138 の合成 (Scheme 59)

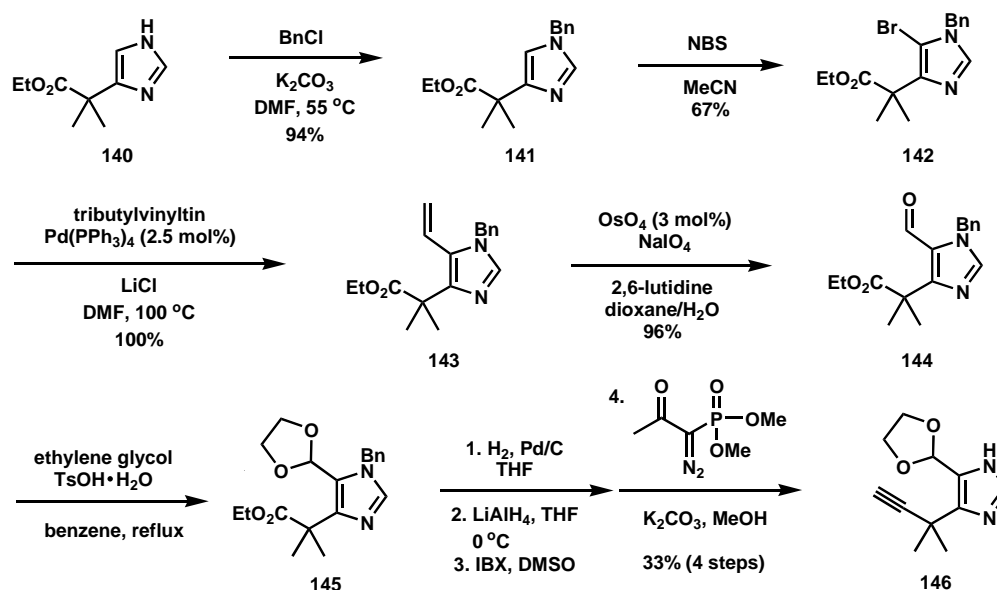
アルコール 131c に対し、 -40°C で TBSOTf を作用させ、アルコール部を TBS 基にて保護した。得られたラクタム 138 に対し、 -78°C 、dichloromethane 中 2,6-lutidine 存在下種々のトリフラート化剤を検討した。検討の結果、*N,N*-bis(trifluoromethanesulfonyl)aniline⁵⁶ や Comins 試薬⁵⁷ を用いた場合、反応が進行しなかったが、 Ti_2O を作用させたところ、トリフラート化体 139 を得ることができた。なお、139 は不安定な化合物であり、関東化学のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによる精製では、シリカゲル中でラクタム 138 へ変換されてしまうことがあった。そこで、種々精製手法を検討した結果、Merck 社の Silica gel 60 F₂₅₄ の TLC 上ではトリフラート体が分解しないことから、Silica gel 60 F₂₅₄ をカラムクロマトグラフィーに用いたところ、安定にシリカゲルから溶出させることができた。また、カラムから溶出後、完全に溶媒を留去すると生成物が分解してしまうことがあり、139 を再現性よく次の反応へと用いることができなかった。そこで、カラムクロマトグラフィー後の各フラクションを濃縮する際、溶媒に 2~3% の Et_3N を添加し、溶媒の留去を完全に行わないようにすることで、基質の分解を抑えることができた。



Scheme 59 Synthesis of triflate 139

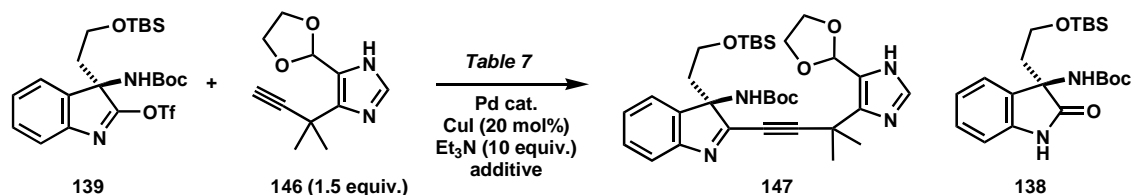
イミダゾールフラグメント 146 の合成

イミダゾールフラグメントはビニル体 143 を合成している Wood らの報告⁵⁸ を基に合成した (Scheme 60)。イミダゾール 140 の窒素原子をベンジル基で保護し、1.0 当量の NBS を用いて位置選択的に臭素を導入した。その後、3.0 当量の LiCl、2.5 mol% の Pd(PPh₃)₄ 存在下 1.3 当量の tributylvinyl tin を作用させ、ビニル基を導入し 143 を定量的に得た。得られた 143 に対し 2,6-lutidine 存在下⁵⁹、Lemieux-Johnson 反応によってビニル基を酸化的に開裂させ、アルデヒド 144 へと変換した。生じたアルデヒドをアセタール基として保護し、窒素原子のベンジル基の脱保護を THF 中 Pd/C を用いて行い、エステル部の還元、生じたアルコールを IBX 酸化に付し、アルデヒドとした後、Ohira-Bestmann 法⁶⁰ によってアルキン 146 を 4 step 33%の収率で得た。



Scheme 60 Synthesis of alkyne 146

続いて、得られたトリフラート 139 とアルキンを用いた菌頭カップリング反応⁶¹ を検討した (Table 7)。まず、Baran³³ らと西川らの報告^{36d} を参考に、イミダゾールの窒素原子が無保護のアルキン 146 を用いて検討を行った。トリフラート 139 に対し、THF 中 Et₃N、CuI 存在下 20 mol% の Pd(PPh₃)₄ と 1.5 当量のアルキン 146 を作用させたところ、望みのカップリング反応は全く進行せず、トリフラート 139 が系中で分解し生成したラクタム 138 が回収されるのみであった (entry 1)。そこで、Pd 触媒や Cy₃P・HBF₄ や ^tBu₃P・HBF₄⁶²、Mes₃P⁶³ などのフォスフィンリガンド、TBAI⁶⁴ などの添加剤の添加を検討したが、いずれの場合においても、ラクタム 138 が回収されるのみで、カップリング成績体 147 は得られなかった (entries 2~5)。

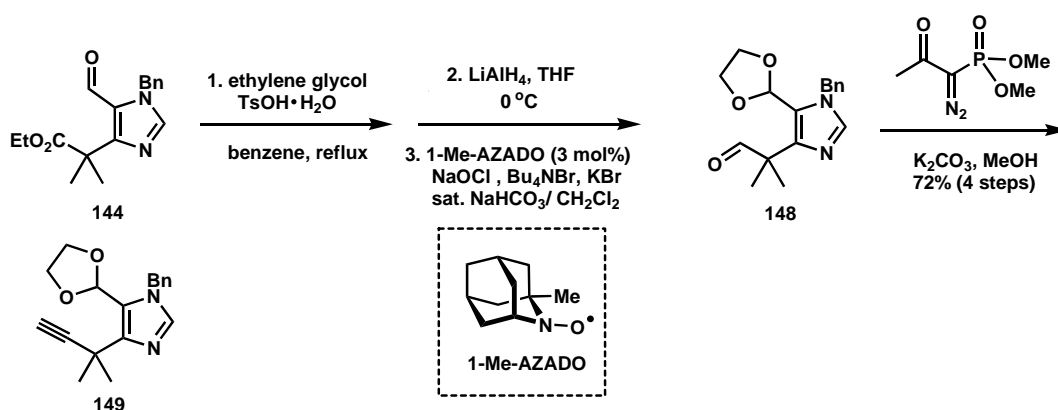


entry	Pd (mol%)	additive (equiv.)	solvent	temp.	time (h)	result
1	Pd(PPh ₃) ₄ (20)	-	THF	rt	24	138 (49%)
2	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5)	Cy ₃ P·HBF ₄ (0.2)	THF	rt to reflux	6	138 (53%)
3	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5)	^t BuP·HBF ₄ (0.2)	THF	rt to reflux	7.5	138 (43%)
4	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (5)	^t BuP·HBF ₄ (0.2)	THF	rt	24	138 (63%)
5	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5)	Mes ₃ P (0.2), TBAI (2.0)	THF/DMF	rt to 50°C	2.5	138 (26%)

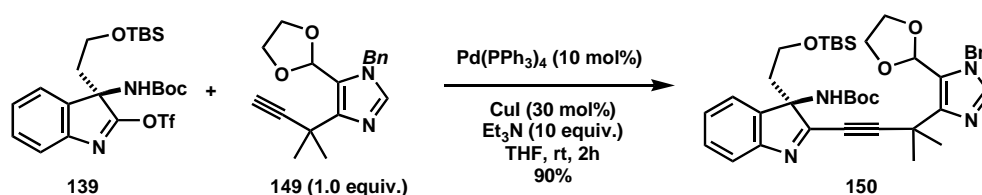
Table 7 Efforts for Sonogashira coupling between triflate 138 and alkyne 146

著者は、このカップリング反応が進行しない一因として、Pd 触媒が無保護のイミダゾールに配位してしまい、その結果 Pd 触媒が失活していると推察した。そこで、イミダゾールの窒素原子を保護した基質 149 を用いて菌頭カップリング反応を検討することとした。イミダゾールの窒素原子保護体 149 の合成は以下のように行った (Scheme 61)。アルデヒド 144 をアセタール基で保護、エステル部の還元、生じたアルコールを当研究室で開発された 1-Me-AZADO を触媒として用いた酸化反応^{50a}に付し、アルデヒドとし、Ohira-Bestmann 法⁶⁰によってアルキン 149 を 4 step 72%の収率で得た。

合成した 149 を用いてトリフラート 139 とのカップリング反応を検討した。1 当量のアルキン 149 を用い、10 mol%の Pd(PPh₃)₄、30 mol%の CuI 条件下に付したところ、反応が速やかに進行し、目的とするカップリング成績体 150 を 90%という高い収率で得ることができ、ボトムリムの連結を達成した (Scheme 62)。



Scheme 61 Synthesis of imidazole fragment 149



Scheme 62 Sonogashira coupling between triflate 139 and alkyne 149

第3節 *cis*-オレフィンの構築に関する検討 (アルキンのシス還元)

第2節で効率的にカップリング反応を進行させることに成功したので、本節では chartelline の C10-C11 位の *cis*-オレフィンの構築に関する検討結果について示す。

菌頭カップリング反応によって得られたアセチレンに対し、種々の部分還元条件を検討した (Table 8)。

まず、アセチレンのシス還元の通常条件である Lindlar 触媒を用いた接触水素化を試みたが、反応は全く進行せず原料回収に留まった (entry 1)。そこで、Baran らが chartelline の合成研究において用いていた、Pd/C を触媒とした接触水素化条件^{33a}に付したが、基質が徐々に分解していくのみであった (entry 2)。本条件の反応性を低下させる目的で、触媒毒として quinoline を添加し反応を行ったが、室温では反応が進行せず、60 °C まで反応温度を昇温させたところ、基質が複雑に分解した (entry 3)。次に、ハイドロボレーション-プロトネーション、ジイミド還元⁶⁵、活性化 Zn⁶⁶を用いる手法を検討したが、基質が分解または回収されるのみで、望みの *cis*-オレフィン体 151 へは導けなかった (entries 3–5)。続いて、Schwartz 試薬⁶⁷や Wilkinson 触媒⁶⁸、Pd 触媒などの均一系金属試薬による水素化⁶⁹を試みたが、いずれの場合においても原料が回収されるのみであった (entries 6–8)。

これまでに検討した条件、いずれの場合においても、所望の *cis*-オレフィンを構築することができなかったので、このアセチレンの反応性を検証する目的で Birch 還元条件や Strycker 試薬⁷⁰を用いた還元を検討したが、この場合においても、構造決定可能な生成物は得られなかった (entries 9 and 10)。

entry	reagent (equiv.)	solvent	temp.	time	result
1	Lindlar cat. (30 w/w%)	AcOEt	rt	27 h	NR
2	Pd/C (20 w/w%)	EtOH	rt	4 h	complex mixtures
3	Pd/C (20 w/w%) quinoline (1.5)	EtOH	rt to 60 °C	10 h	complex mixtures
4	catechol borane (2.0) ; AcOH	THF	0 °C ; 60 °C	10 min. ; 4h	dec.
5	NBSH (3.0), Et ₃ N (3.0)	<i>i</i> PrOH/THF	rt	24 h	NR
6	Zn (Cu/Ag)	MeOH/H ₂ O	rt	2.5 h	complex mixtures
7	Cp ₂ ZrHCl (3.0)	THF	0 °C to 40 °C	4 h	NR
8	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (0.2), H ₂	benzene	rt to 60 °C	8 h	NR
9	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (0.05) PBU ₃ (0.2), Et ₃ N (2.0) HCO ₂ H (2.0)	THF	0 °C to 40 °C	12 h	NR
10	Na (27.5), NH ₃	Et ₂ O	–78 °C	1 h	dec.
11	[(Ph ₃ P)CuH] ₆ (0.25)	benzene/H ₂ O	reflux	4 h	uncharacterized products

Table 8 Investigation of semi-reduction

望みの還元反応が進行しない理由として、著者は、アセチレン近傍の立体的な嵩高さが原因ではないかと考えた。すなわち、アセチレン近傍にはジメチル基と NHBoc 基、TBS 基で保護されたヒドロキシエチル鎖が存在し、これらの立体障害によって、試薬の接近が妨げられているのではなかと考察した。

そこで、TBS 基を脱保護し、立体的な嵩高さを減少させ反応場を広げることで、試薬の接近が容易になるのではないかと期待した (Figure 28)。

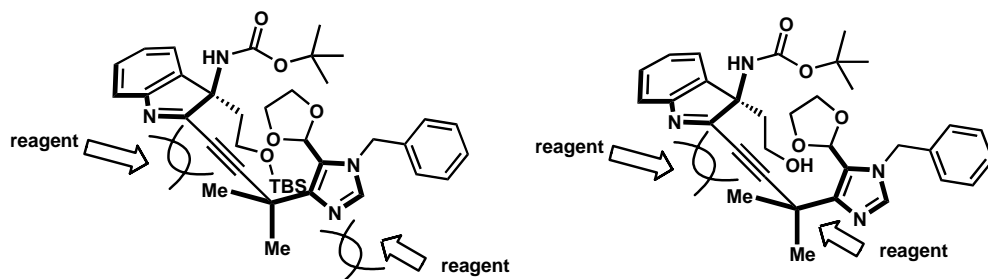
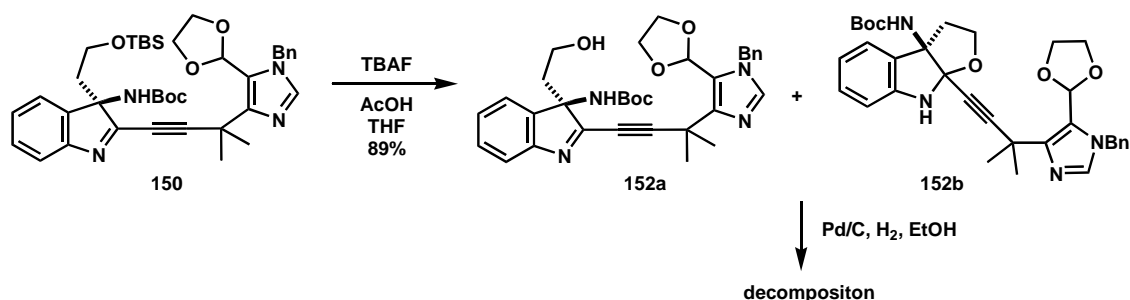


Figure 28 Hypothesis about steric repulsion

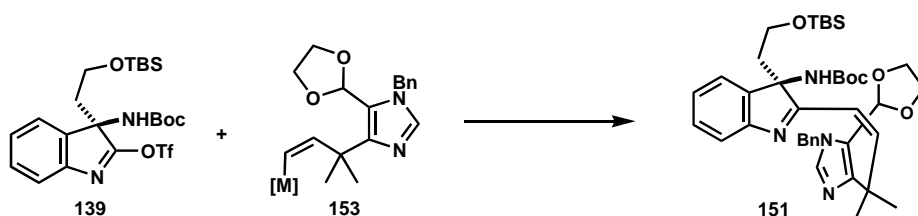
実際に、TBAF を用いて TBS 基を脱保護し、アルコール **152a** を得た。ここで、このアルコール **152a** の $^1\text{H-NMR}$ を観測したところ、単一の生成物ではなく、アルコール部が閉環した異性体 **152b** との混合物であった。

得られたアルコール **152a** と **152b** の混合物に対し、Pd/C を用いた水素添加反応を検討した。しかし、期待に反し、望みの *cis*-オレフィン体を合成することはできなかった (Scheme 63)。



Scheme 63 Synthesis of alcohol and attempt for reduction of acetylene moiety

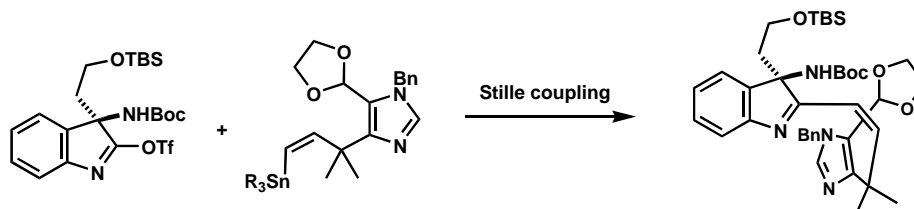
以上のように、菌頭カップリング反応後に *cis*-オレフィン構築することは困難であった。そこで、イミダゾールフラグメントを *cis*-アルケニルメタル **153** とした後にカップリングすることを計画した (Scheme 64)。



Scheme 64 Reaction of triflate 139 with alkenyl metal 153

第4節 *cis*-オレフィンの構築に関する検討 (Stille カップリング)

第3節の検討から、アセチレンの部分還元による *cis*-オレフィンの構築が困難であることが判明したので、Stille カップリングによってボトムリムの連結と *cis*-オレフィンの形成を一挙に行うという計画を立案し、検討を行った (Scheme 65)。

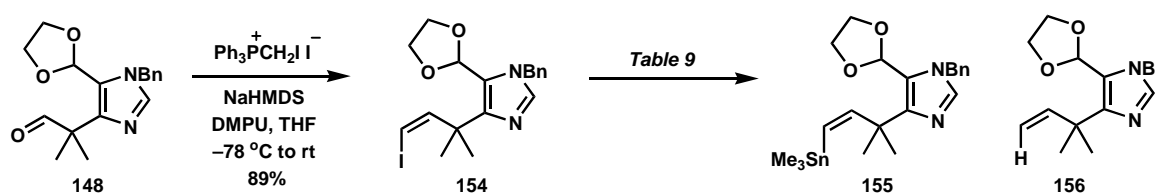


Scheme 65 Stille coupling to construct *cis*-olefin

Stille カップリングに必要な(*Z*)-アルケニルスタナン 155 は以下のようにして行った (Table 9)。

Scheme 61 に示した合成中間体のアルデヒド **148** に対し、 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}^-$ ⁷¹ を用いた Stork-Zhao らの手法 ⁷² によって(*Z*)-アルケニルヨージド **154** を 89%の収率で得た。その後、**154** に対し、ハロゲン-スズ交換反応を検討した。

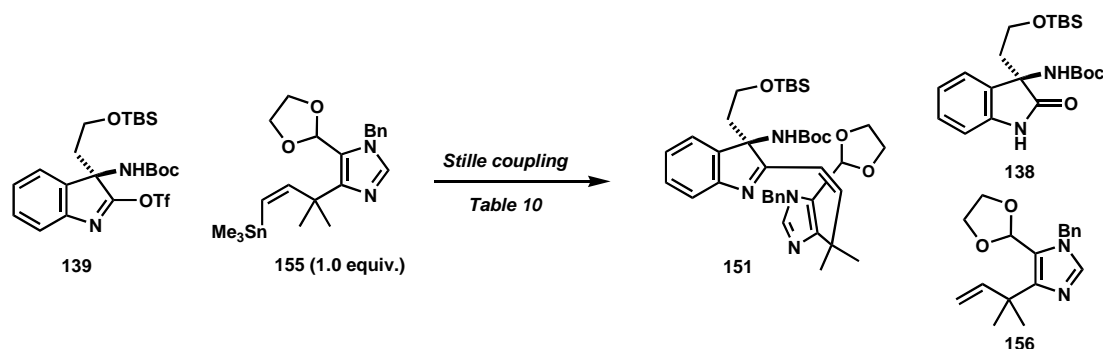
まず、0.1 当量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下 hexamethyl ditin を作用させたが、反応は全く進行せず、原料が回収された (entry 1)。反応の促進を期待し、 LiCl の添加を検討したが、反応は進行しなかった ^{73a,b} (entry 2)。次に、ヨウ素体 **154** のリチオ化、続く Bu_3SnCl の処理によるアルケニルスタナンの合成を試みたが、原料が複雑に分解していくのみで目的物は得られなかった (entry 3)。Entry 4 では、溶媒を *N*-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) に変更し、反応を検討したところ ^{73c,d}、アルケン **156** が 56%の収率で得られてきた。この生成物は目的の **155** からハイドロデスタニレーションがおきた生成物であると考察し、系中に *i*- Pr_2NEt を 0.5 当量添加した ^{73e,f} (entry 6)。その結果、期待通り、ハイドロデスタニレーションが抑制され、望みの (*Z*)-アルケニルスタナン **155** を 67%の収率で合成することができた。



entry	reagent (equiv.)	solvent	temp.	time (h)	yield
1	$\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$ (1.5) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1)	THF	rt to reflux	12	NR
2	$\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$ (1.5) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1), LiCl (6.0)	THF	reflux	24	NR
3	Bu_3SnCl (2.4), BuLi (1.2)	THF	-78 °C	4	dec.
4	$\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$ (1.5) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.1)	NMP	rt	0.5	156 (56%)
5	$\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$ (1.5) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (0.1) <i>i</i> - Pr_2NEt (0.5)	NMP	rt	1	67%

Table 9 Synthesis of (*Z*)-alkenyl stannane **155**

得られたスタナン 155 とトリフラート 139 の Stille カップリング反応を検討した (Table 10)。トリフラート 139 と 1 当量のスタナン 155 に対し、DMF 中 $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ を作用させたが、望みのカップリング体 151 は得られず、ラクタム 138 とハイドロDESTAニレーション体 156 が得られたのみであった (entry 1)。反応の促進を期して、CuI の添加⁷⁴を試みたが、カップリング反応は進行せず、138 と 156 が回収されるのみであった (entry 2)。また、Baldwin らによって報告されている CuI と CsF の組み合わせを用いる条件⁷⁵や、Farina らによって報告されている AsPh_3 を Pd のリガントとして用いる条件⁷⁶に付したが、望みの生成物は得られなかった (entries 3 and 4)。スタナン 155 を 2 当量用いる検討を行ったが、本条件においても原料の分解物が回収されるのみであった (entry 5)。

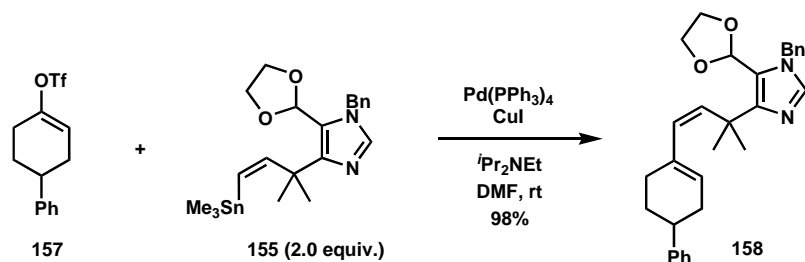


entry	Pd cat. (mol%)	additive (equiv.)	solvent	temp.	time (h)	result
1	$\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (10)	-	DMF	rt to 50 °C	4.5	138 (46%), 156 (62%)
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	CuI (0.3), Et_3N (10)	THF	rt	18.5	138, 156 (52%)
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	CuI (0.3), CsF (2.0)	DMF	rt	2.5	138 (58%), 156 (71%)
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (10)	Ph_3As (1.0), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (10)	DMF	rt	6	138 (76%), 156 (53%)
5 ^a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	CuI (0.3), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (10)	DMF	rt	2.5	138 (33%), 156 (17%)

^a 2.0 equivalent of stannane 155 was used.

Table 10 Investigation of Stille coupling

ここで、立体障害の大きいイミダゾール側鎖のジメチル基と *cis* の関係にあるアルケニルスタナン 155 のカップリング反応に対する反応性を確かめる目的で、シクロヘキサノン誘導体から調製したトリフラート 157 をモデル基質として用いて検討を行った (Scheme 66)。その結果、table 10 の entry 5 の条件、すなわち 2 当量のスタナン 155 を用いる条件で、カップリング生成物 158 が 98%の収率で得られた。

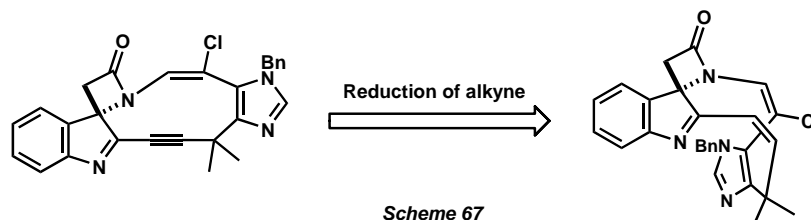


Scheme 66 Model study of Stille coupling

以上の検討より、(Z)-アルケニルスタナン 155 は単純なモデル基質 156 とのカップリング反応では有効であるものの、トリフラート 139 とのカップリングはおそらく嵩高さのためにカップリング成績体を得るには至らなかった。

第5節 C2位の増炭反応の検討

前節までの検討によって、菌頭カップリング反応後のアセチレンのシス還元や、Stille カップリングによる *cis*-オレフィンの構築は困難が予想されたため、アセチレン部のシス還元を合成の終盤、すなわちスピロ-β-ラクタム環とマクロ環を構築後に行う修正計画を立案した (Scheme 67)。スピロ-β-ラクタム環とマクロ環を構築し側鎖を固定することで、インドレニンフラグメント側の側鎖による立体障害が軽減し、アセチレン近傍の反応場が広がり、試薬の接近が容易になること、または分子モデルでは構築可能な構造であったが歪んだ中員環を形成しているので、還元反応が進行しやすくなること等を期待した。



まず、マクロ環構築のため、カップリング成績体 **150** からの C-2 位 (chartelline の炭素番号) の増炭反応を検討した (Figure 29)。

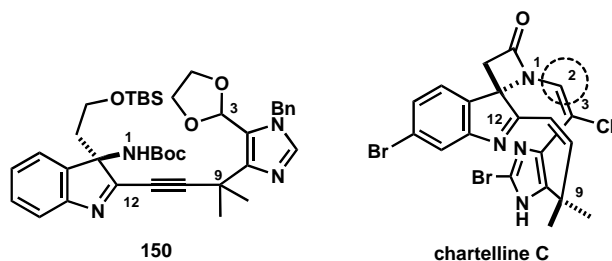
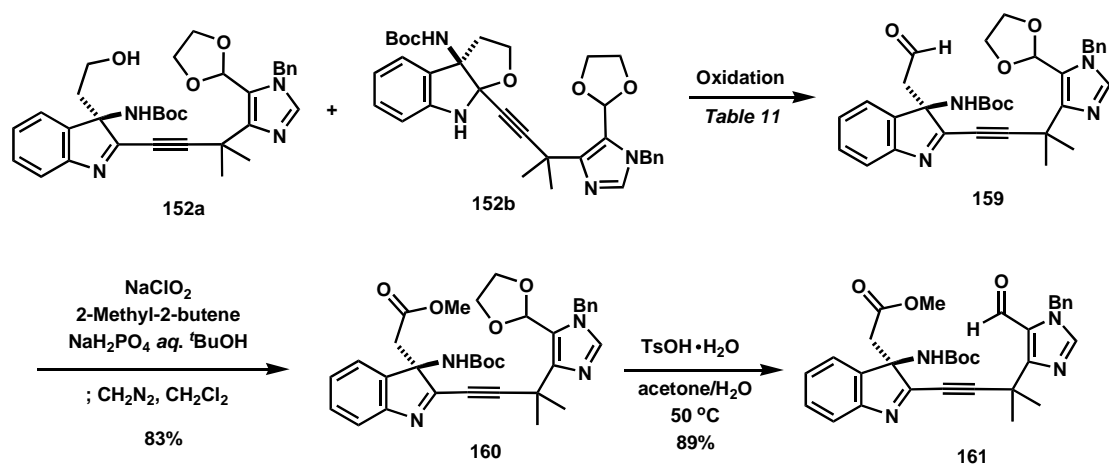


Figure 29 The structure of **150** and chartelline C

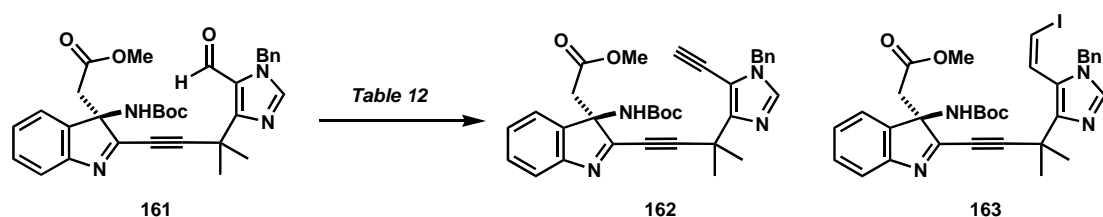
カップリング成績体 **150** の TBS 基を脱保護し得られた、**152a** と **152b** の混合物に対しアルコール部の酸化反応を検討した (Table 11)。まず、当研究室で開発した 1-Me-AZADO を触媒としたアルコールの酸化条件^{50a}に付したところ、基質が分解した (entry 1)。共酸化剤の影響による基質の分解を防ぐため、1-Me-AZADO のオキソアンモニウム塩を当量用いる酸化条件を検討したが、基質は複雑に分解した (entry 2)。その他、Dess-Martin 酸化条件下⁷⁷においても基質が分解した (entry 3)。それに対し、TPAP 酸化⁷⁸、Parikh 酸化条件下⁷⁹では、望みのアルデヒド **159** を中程度の収率ながら得られた (entries 4 and 5)。更なる検討の結果、IBX 酸化⁸⁰が最もよい結果を与え、アルデヒドを 85%の収率で得た (entry 6)。続いて得られたアルデヒド **159** を Kraus-Pinnick 酸化条件⁸¹に付し、カルボン酸へと変換した後、過剰量のジアゾメタンで処理し、メチルエステル **160** へと誘導した。その後、酸性条件下アセタール基を脱保護し、アルデヒド **161** を合成した。



entry	reagent (equiv.)	solvent	temp.	time (h)	yield
1	1-Me-AZADO (0.25) PhI(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	0.5	dec.
2	1-Me-AZADOCI (1.2)	CH ₂ Cl ₂	rt	1.5	dec.
3	Dess-Martin (2.0) NaHCO ₃ (2.0)	CH ₂ Cl ₂	rt	1	dec.
4	TPAP (0.1) NMO (3.0), 4A MS	CH ₂ Cl ₂	rt	1	29%
5	SO ₃ ·Py (3.0), DMSO (6.0) <i>i</i> -Pr ₂ NEt (7.0)	CH ₂ Cl ₂	rt	6	54%
6	IBX (2.0)	DMSO	rt	2	85%

Table 11 Oxidation of alcohol 151 and synthesis of aldehyde 161

得られたアルデヒド **161** に対し、1 炭素増炭反応を検討した (Table 12)。まず、アルデヒド **161** から末端アセチレン **162** への変換を検討した。しかし、Ohira-Bestmann 法⁶⁰や Seyferth-Gilbert 法⁸²による増炭反応を試みたが、基質が複雑に分解するのみであった (entries 1 and 2)。次にアルデヒド **161** から (*Z*)-アルケニルアイオダイド **163** への変換を検討し、Ph₃P⁺CH₂I⁻/NaHMDS 条件⁷²に付したが、基質が分解するのみで、望みの増炭反応成績体を得ることはできなかった。



entry	reagent (equiv.)	solvent	temp.	time (h)	yield
1	Ohira-Bestmann (1.5) K ₂ CO ₃ (3.0)	MeOH	rt to 50 °C	0.5	dec.
2	TMSCHN ₂ (1.5) <i>n</i> BuLi (1.5)	THF	-78 °C to 0 °C	2	dec.
3	Ph ₃ PCH ₂ I (2.0) NaHMDS (1.9), DMPU (10)	THF	-78 °C to 0 °C	1	dec.

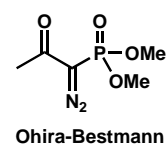
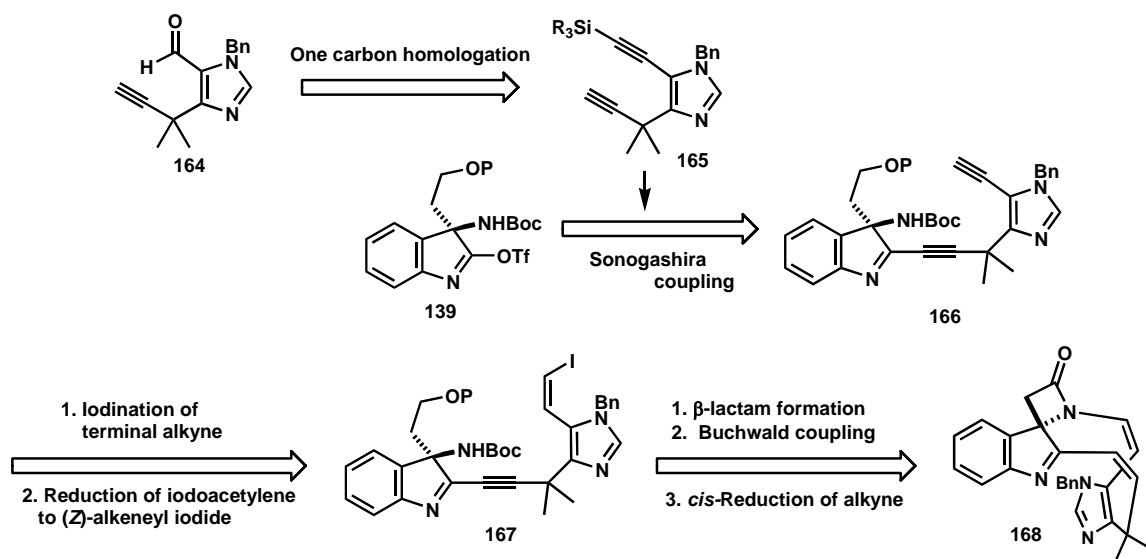


Table 12 One carbon homologation

これまでの検討結果より、カップリング成績体から 1 炭素増炭することは困難であることが示唆されたため、予め 1 炭素増炭しカップリング反応を行う合成戦略へと変更した。

第 6 節 アルキニルイミダゾール 171 をカップリングパートナーとして用いた検討

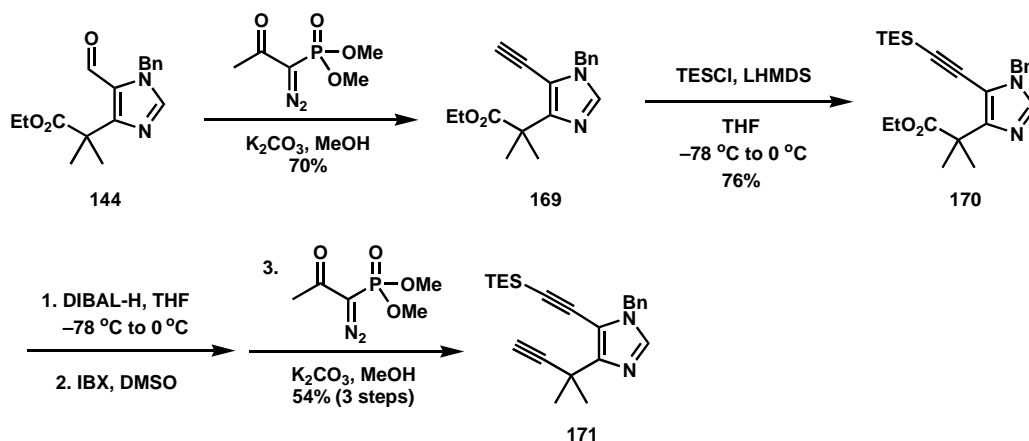
本節では、イミダゾールフラグメントの増炭反応と続くカップリング反応を検討した。詳細な合成計画を以下に示す (Scheme 68)。



Scheme 68 Synthetic Plan

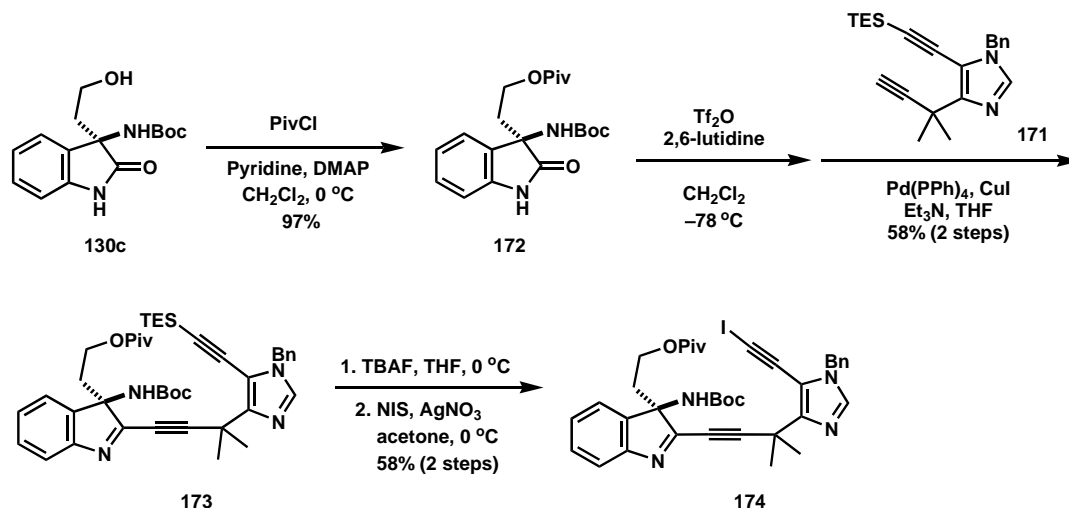
アルデヒド 164 を一炭素増炭し、末端アセチレン保護体 165 へと誘導した後、インドールフラグメント 139 との菌頭カップリング反応によってボトムリムを連結させる。その後、166 の末端アセチレンをヨード化、ヨードアセチレンの (Z)-アセチレンへの *cis*-還元によって 167 へと変換する。続いて、 β -ラクタムの形成と Buchwald 型のカップリング反応によって (Z)-エナミド単位を合成しマクロ環を構築後、最後に内部アセチレンの *cis* 還元による、chartelline のコア骨格 168 の構築を計画した。

一炭素増炭したアルキン 171 は、以下のようにして調製した (Scheme 69)。アルデヒド 144 に対し、Ohira-Bestmann 法⁶⁰により一炭素を増炭し、末端アセチレン 169 を調製した。その後、末端アセチレンを TES 基で保護しシリルアセチレン 170 とし、DIBAL-H を用いたエステル部の還元、生じたアルコール部を IBX 酸化⁸⁰に付しアルデヒドへと変換した。最後にアルデヒドから Ohira-Bestmann 法⁶⁰によってアルキン 171 を 3 段階 54%の収率で合成した。



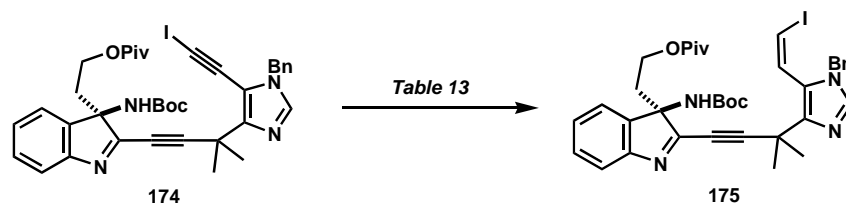
Scheme 69 Synthesis of alkyne 171

得られたアセチレン 171 を用いて、ヨードアセチレン 174 の合成を行った (Scheme 70)。アルコール 130c をピバロイル基で保護し、ラクタム 172 へ誘導し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、dichloromethane 中 2,6-lutidine 存在下 TiF_2O を作用させ、トリフラート体を得た。得られたトリフラート体とアルキン 171 との蕁頭カップリング反応によって、カップリング体 173 を 2 step 58%の収率で合成した。その後、アセチレン部の TES 基を TBAF を用いて脱保護し、 AgNO_3 存在下 NIS を作用させることで、ヨードアセチレン 174 へと導いた。



Scheme 70 Synthesis of iodoacetylene 174

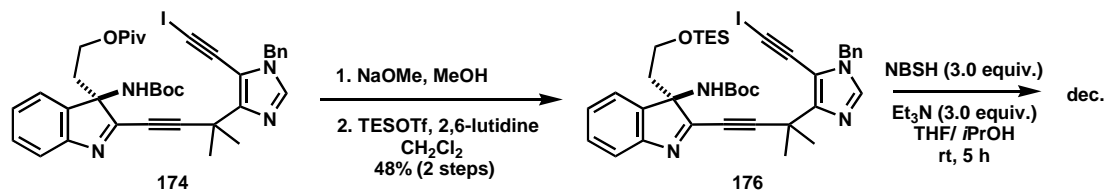
得られたヨードアセチレン 174 に対し、(Z)-アルケニルヨード 175 への変換を検討した (Table 13)。まず、一般的な条件である *p*-nitrobenzenesulfonyl hydrazine (NBSH) を用いたジイミド還元に付したが、基質が複雑に分解するのみであった⁶⁵ (entry 1)。また、ハイドロボレーション条件⁸³では、TLC 上で原料が消失し、新たなスポットが出現した。しかし、そのものは単離操作中に複雑な混合物へと分解してしまった (entry 2)。このような結果から、始めに生成したものはイミダゾールの窒素原子とボランから形成された錯体であると推察している。Lindlar 触媒を用いた水素添加条件についても検討を行ったが、原料が回収されるのみで、望みの(Z)-アルケニルアイオダイド 175 を合成することはできなかった (entry 3)。



entry	reagent (equiv.)	solvent	temp.	time (h)	yield
1	NBSH (3.0) Et ₃ N (3.0)	THF/ <i>i</i> PrOH	rt	1.5	dec.
2	Cy ₂ BH (1.1) ; AcOH	Et ₂ O	rt	0.5	dec.
3	Lindlar cat. (40 w/w%)	toluene	rt	16	NR

Table 13 Investigation of reduction of iodoacetylene 174 to (Z)-alkenyl iodide 175

また、Piv エステルを TES エーテルに掛け替えた基質 176 についても、還元反応の検討を行った。Piv エステルを塩基性条件下、脱保護し、生じたアルコールを TESOTf を用いて、TES エーテル体 176 を合成した (Scheme 71)。しかし、この基質においても、NBSH 条件下、複雑な分解物を与えるのみであった。



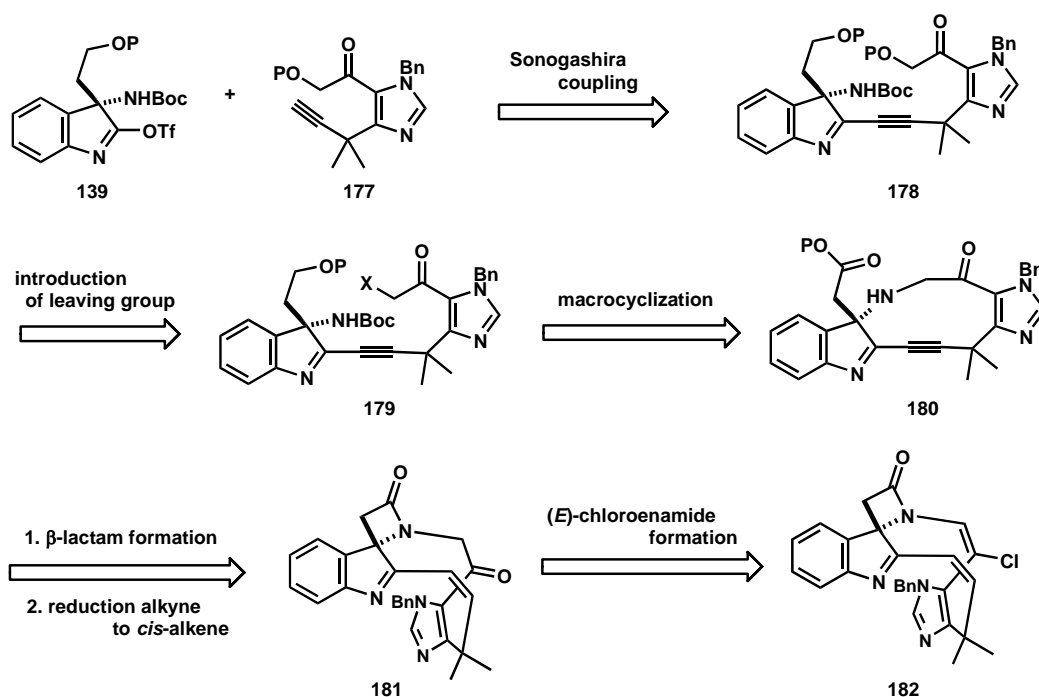
Scheme 71 Synthesis of TES ether 176

本節で計画した合成ルートにおいても、望みの官能基変換を行うことが困難であったので、合成戦略を変更することとした。

第7節 α -アルコキシケトンを含むイミダゾール 186 をカップリングパートナーとして用いた検討

本節では、 α -アルコキシケトン 186 をイミダゾールフラグメントとして用いて、マクロ環構築後に、クロロエナミン部位の構築を検討した結果について述べる。立案した詳細な合成計画を以下に示す (Scheme 72)。

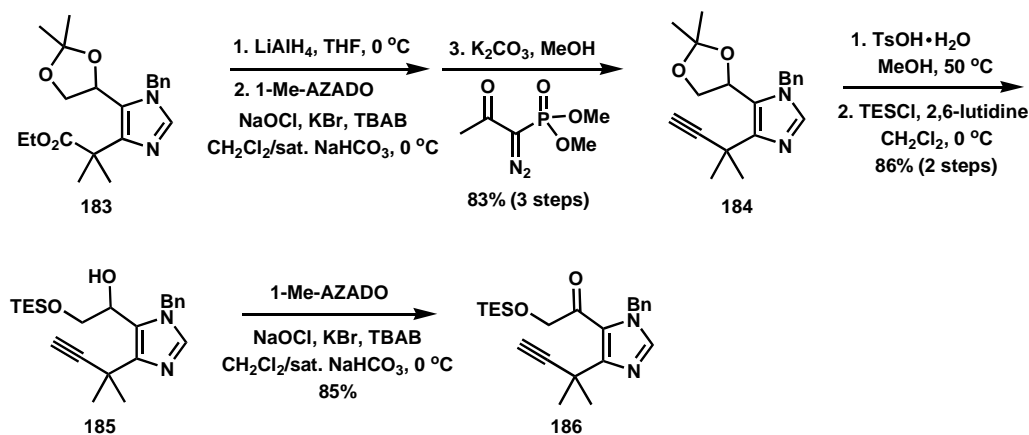
トリフラート 139 と側鎖に α -アルコキシケトンを含むイミダゾール 177 との菌頭カップリング反応によって、カップリング体 178 を得る。その後、水酸基を脱離基 179 へと変換後、アミノ基のアルキル化によってマクロ環 180 を構築できると考えた。マクロ環構築後は、 β -ラクタム化、アルキン部の *cis* 還元、ケトン部を (*E*)-クロロエナミド単位へと変換することで、chartelline 骨格を合成することを計画した。



Scheme 72 Synthetic plan

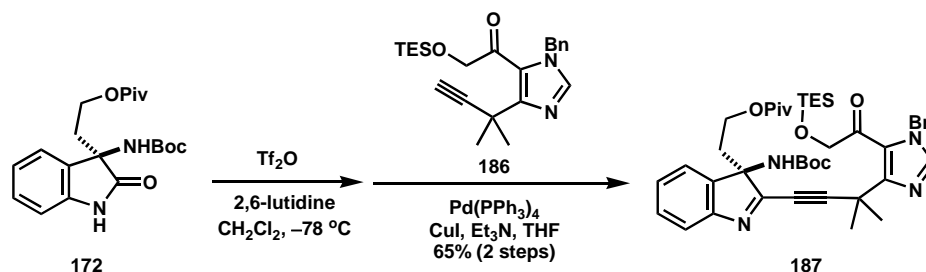
イミダゾール 186 の合成 (Scheme 73)

文献既知のイミダゾール 183^{36d} のエステル部を LiAlH_4 を用いてアルコールへ還元し、1-Me-AZADO を触媒としたアルコールの酸化反応に付し^{50a}、アルデヒド体を得、Ohira-Bestmann 法⁶⁰によってアセチレン体 184 を 3 段階 83%の収率で調製した。184 のアセトナイド部を酸性条件下脱保護し、生じた 1,2-ジオールのうち、1 級選択的に TES 基で保護しアルコール 185 を 86%の収率で得た。最後に、2 級アルコール部を 1-Me-AZADO/ NaOCl を用いてケトンへと酸化し^{50a}、目的のイミダゾール 186 を合成した。



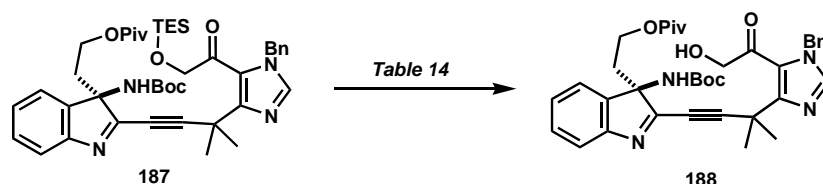
Scheme 73 Synthesis of alkyne fragment 186

得られたアルキン 186 とラクタム 172 から調製したトリフラートとの菌頭反応⁶¹によって、カップリング体 187 を 2 段階 65%の収率で得ることができ、ボトムリムの連結を達成した (Scheme 74)。



Scheme 74 Sonogashira coupling

次に、カップリング体の水酸基を脱離基へ変換するため、まず TES 基の脱保護を行った (Table 14)。TES 体 187 に対し、THF 中 -20 °C で TBAF を作用させたところ、望みのアルコール体 188 ではなく、生じたアルコールから分子内オキシ Michael 付加によって生じたと思われる 7 員環体 189 が 91%収率で得られてきた (entry 1)。得られた閉環体 189 の構造は Mass、IR、各種 NMR、特に C2 の ^1H と C10 位の ^{13}C 、および C11 位の ^1H と C10 位の ^{13}C 間の HMBC 相関、また C11 位の ^1H と C22 位の ^1H の NOE 相関を用いて決定した (Figure 30)



entry	reagent (equiv.)	solvent	temp.	time (h)	yield
1	TBAF (1.2)	THF	-20 °C	10 min.	189 (91%)
2	PPTS (0.2)	MeOH/ CH_2Cl_2	0 °C to rt	3.5	many compounds
3	TBAF (1.5) AcOH (3.5)	THF	0 °C	1	<72%
4	$\text{HF} \cdot \text{Py}$ Pyridine	THF	0 °C	0.5	<95%

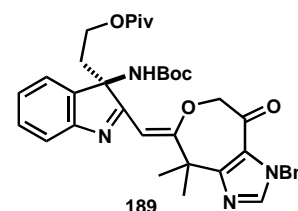


Table 14 Deprotection of TES group of 187

得られた生成物が望みのアルコール体ではなかったので、他の TES 基の脱保護条件の検討を行った。187 を酸性条件下による脱保護を試みたが、望みのアルコール体 188 は得られなかった (entry 2)。次に、TBAF を用いる entry 1 の条件に AcOH の添加を検討した (entry 3)。その結果、分子内オキシ Michael 付加は抑制され、望みのアルコール体 188 が得られた。しかし、生成物にはいくつかの副生成物が混入しているため、収率は 72% 以下となっている。更なる条件検討の結果、ピリジンを用いて緩衝化した HF・Py を作用させると、ほぼ定量的にアルコール 188 が得られることを見出した (entry 4)。

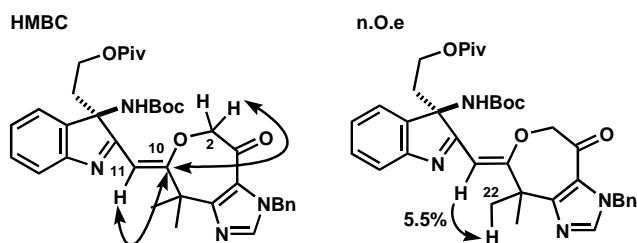
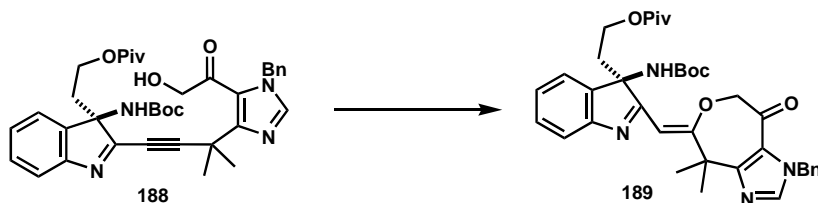


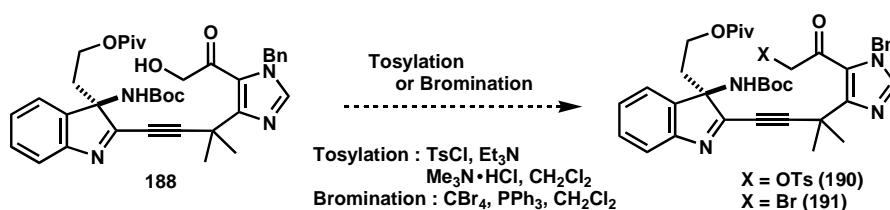
Figure 30 HMBC correlation and NOE correlation of 189

しかし興味深いことに、調製したアルコール体 188 は徐々に閉環体 189 へ変換されていくことが TLC で確認された (Scheme 75)。



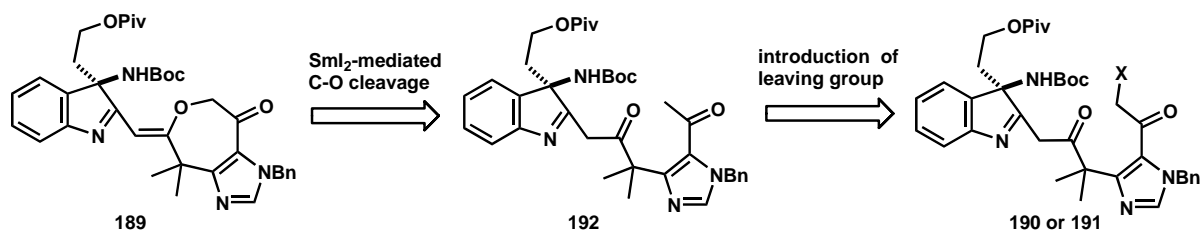
Scheme 75 Instability of alcohol 188

そこで、188 を調製直後に、スルホニル化条件⁸⁴または臭素化条件に付した。しかしながら、目的とする化合物 190、191 は得られず、閉環体 189 や様々な副生成物が生成し、これらが混合物として得られるのみであった (Scheme 76)。



Scheme 76 No conversion of alcohol 188 to 190 or 191

ここで、TES 基の脱保護の際生成してきた 7 員環閉環体 189 からの C2 位の C-O 結合が切断できれば、189 から 192 が合成が可能と考え、C-O 結合の切断を検討した (Scheme 77)。



Scheme 77 Synthetic plan based on the method using reductive C-O bond cleavage

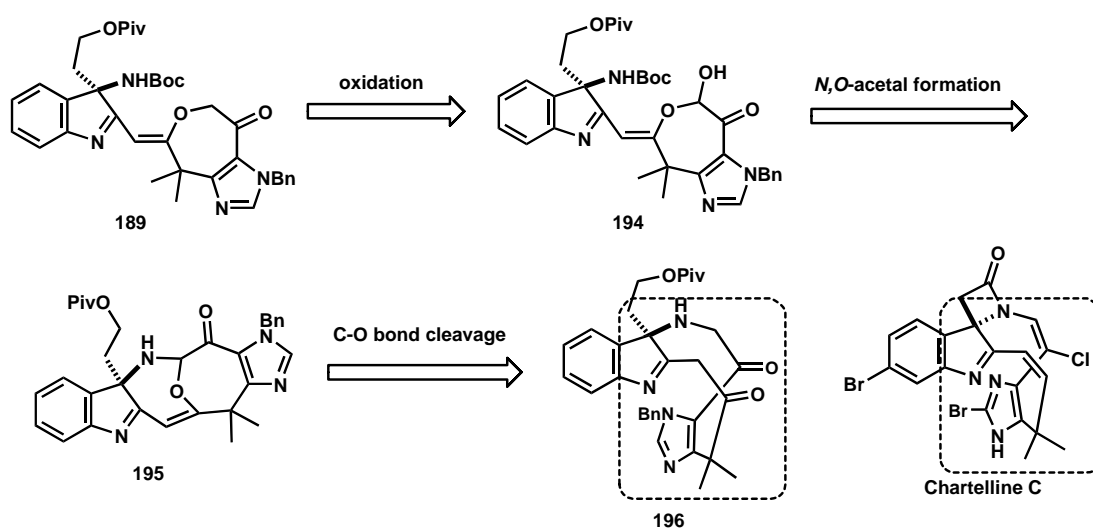
7員環部のケトンの α 位の C–O 結合を SmI_2 を用いて還元的に切断する⁸⁵。その後、生じたメチルケトン **192** に対し、 α 位に脱離基を導入し、後の変換は scheme 72 に示した変換と同様にして、chartelline のマクロ環構築を計画した。

以下に、 SmI_2 を用いた、還元的 C–O 結合切断反応の検討結果を示す (Table 15)。まず、THF/MeOH の混合溶媒中 SmI_2 を作用させたところ、基質が速やかに分解した (entry 1)。またプロトン化剤として 3.0 当量の *tert*-butanol を用い検討を行ったが、本条件においても基質が分解されるのみで、目的とするメチルケトン **192** を得ることはできなかった (entry 2)。

entry	SmI_2 (equiv.)	additive (equiv.)	solvent	temp.	time (min.)	result
1	3.0	-	THF/MeOH	-78 °C	5	dec.
2	3.0	<i>t</i> BuOH (3.0)	THF	-78 °C to 0 °C	120	dec.

Table 15 SmI_2 -mediated C–O bond cleavage

この時点での C–O 結合の切断は困難であったので、ケトンの α 位をヒドロキシル化し、アミナル条件下のマクロ環化後に C–O 結合を切断することを計画した (Scheme 78)。

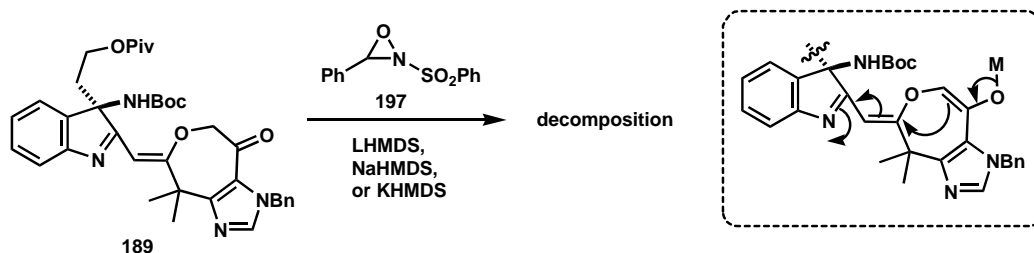


Scheme 78 Synthetic plan for the construction of upper limb

189 のケトンの α 位を酸化し、ヘミアセタール部位を導入後、酸性条件下 *N,O*-アセタール形成反応によってアップーリムを連結する。そして、最後に C–O 結合を還元的に切断することで、chartelline の 10 員環に相当するマクロ環を有する **196** が合成できると考えた。また、本ルートによる合成は、**189** のケトンの α 位の炭素を含んだ7員環は反応点が固定化されており、ケトンの α 位を活性化させることで、以前までのルートに比

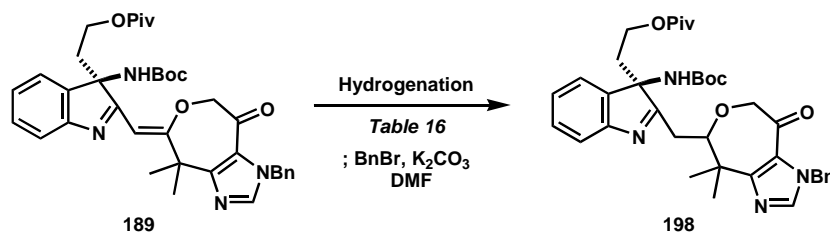
ベアッパーリムの連結が容易になることが期待された。

まずケトン **189** に対するケトン α 位の酸化の検討を行った (Scheme 79)。しかし、Davis によって開発された oxaziridine **197**^{86a-c} を用いた酸化の検討を行うべく、THF 中 LHMDs や NaHMDS、KHMDS を作用させたところ、基質が複雑に分解した。この分解物中に、詳細な構造は不明であるが、¹H NMR においてケトンの α 位の 2H プロトンが消失していた副生成物が生成したため、ケトンから生じたエノラートとインドレニンに共役しているオレフィンが反応したと考えた。そこで、ケトンの α 位の酸化を行う前に、オレフィンの還元を行うこととした。



Scheme 79 Oxidation of ketone **189**

189 に対し ethanol 中水素雰囲気下、Pd/C を用いて水素添加反応を試みたところ、オレフィンの還元反応が進行した。ここで、同時にイミダゾール基の窒素原子の保護基であるベンジル基も脱保護されてしまったため、再びベンジル基で位置選択的に保護することでケトン **198** を 68% の収率で得ることができた (Table 16, entry 1)。しかし、本手法は再現性に乏しく、原料の量を増やした場合において収率が 31~40% に留まり、再現性の良い結果は得られなかった (entry 2)。そこで、Wilkinson 触媒や PtO₂ 触媒、Pd(OH)₂ を用いた他の水素添加条件を検討したが、良好な結果は得られなかった (entries 3-5)。更なる条件検討の結果、THF を溶媒として用いると、反応が速やかに進行することが明らかとなった。本条件では、原料の量が増えるにつれ、反応時間が延長するものの、収率は 69~73% で再現性良く目的とするケトン **198** を得ることができた。また、ジアステレオ選択性は 3:1 であったが、その立体配置については未決定のままである。

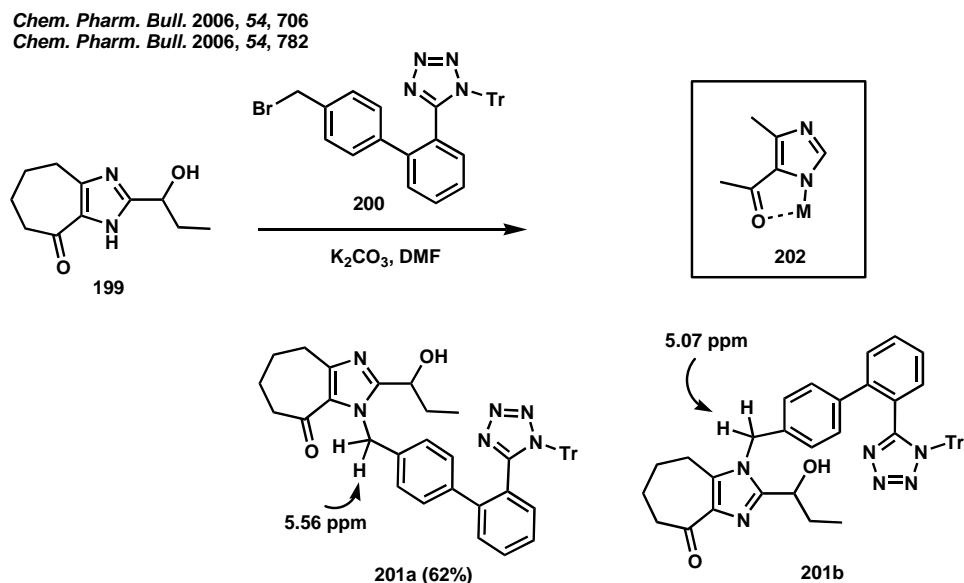


entry	scale	reagent	solvent	time	yield (2 steps)
1	52 mg	Pd/C (1 wt)	EtOH	2 h	68%
2	72 ~ 156 mg	Pd/C (1 wt)	EtOH	2 h	31~40%
3	17 mg	Rh(PPh) ₃ Cl (50 mol%)	benzene	20 h	NR
4	20 mg	PtO ₂ (1 wt)	EtOH	8 h	16%
5	18 mg	Pd(OH) ₂ (1 wt)	EtOH	6 h	many compounds
6	16 ~ 549 mg	Pd/C (1 wt)	THF	2~14 h	69~73% (dr=3:1)

Table 16 Hydrogenation of olefin and regioselective benzylation of imidazole

脱保護されたイミダゾール環に対し、再びベンジル基で保護した際、位置異性体が生成する可能性があるが、その異性体の構造決定は下記の例を参考に行った。

Sonegawa らはベンジル位にケトンをもつイミダゾール **199** に対し、ベンジルプロマイド **200** を用いてベンジル化の検討を行った結果、ベンジル化体 **201a** が 62% の収率で位置選択的に得られてきた事を報告している⁸⁷ (Scheme 80)。また、**201a** のベンジル位のプロトンは **201b** のベンジル位のプロトンに比べ、隣接するカルボニル部の影響を受け、¹H NMR において 0.5 ppm 程低磁場シフトしていることも報告した。この位置選択性については、**202** のように金属イオンがケトン部位に配位しキレートを形成することで選択性が発現していると説明されている。



Scheme 80 The example of regioselective benzylation of imidazole

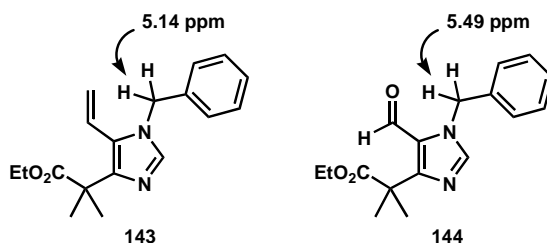
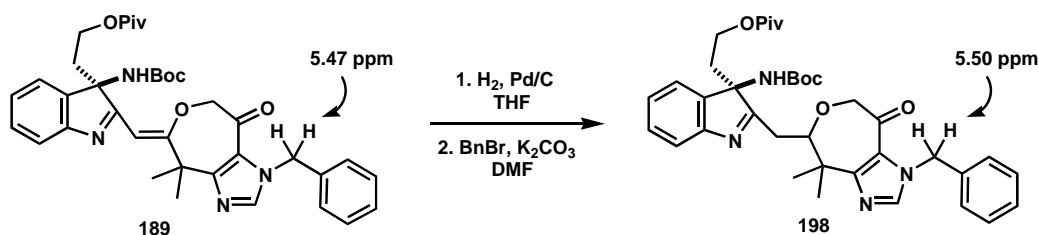


Figure 31 ¹H NMR shift of 143 and 144

また、著者が調製したイミダゾールフラグメントにおいても、近傍にビニル基が存在する基質 **143** のベンジル位のプロトンは 5.14 ppm であったのに対し、ホルミル基が隣接した基質 **144** のベンジル位のプロトンは 5.49 ppm と低磁場シフトしていた (Figure 31)。

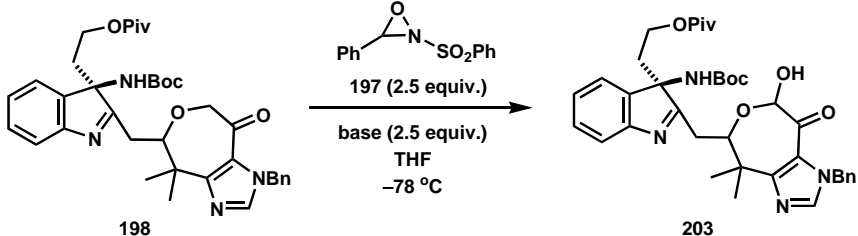
以上の報告と結果を基に、反応前後におけるベンジルプロトンの比較を行ったところ、5.5 ppm 程度と変化がなかったため、ベンジル基の位置は **198** に示すようにケトン側であると推察している (Scheme 81)。



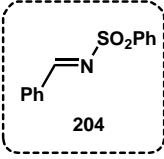
Scheme 81 Regioselective benzylation of imidazole

ケトン体 **198** を得ることができたので、続いてケトンの α 位の酸化を検討した。

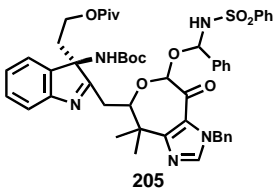
ケトン **198** に対し、THF 中 -78°C において KHMDS (0.5 M トルエン溶液) を作用させた後、Davis らによって開発された oxaziridine **197** で処理し、飽和 NH_4Cl 溶液を用いて反応を停止させたところ、収率 15%で目的とするヘミアセタール **203** を得ることができた (Table 17, entry 1)。続いて収率の向上の検討を行い、NaHMDS (2.0 M THF 溶液) や LHMDS (0.8 M THF 溶液) を用いて検討を行ったが、基質が複雑に分解するのみであった (entries 2 and 3)。更なる条件検討を行った結果、0.5 M の THF 溶液で調製した NaHMDS を塩基として用いたところ、29%の収率でヘミアセタール体 **203** を得ることができた。この結果より、本反応において塩基を注意深くゆっくりと系中に加えていくことが重要であることが明らかとなった。しかし、本手法は再現性に乏しかったため、反応終了後の後処理の手法を検討した。その結果、反応終了後に AcOH を用いて反応を停止させることで、反応の再現性が改善され、収率 35%で **203** が得られた (entry 5)。



entry	base	time (min.)	yield
1	KHMDS (0.5 M in toluene)	10	15%
2	NaHMDS (2.0 M in THF)	20	dec.
3 ^a	LHMDS (0.8 M in THF)	720	dec.
4	NaHMDS (0.5 M in THF)	20	0~29%
5 ^b	NaHMDS (0.5 M in THF)	20	35



204



205

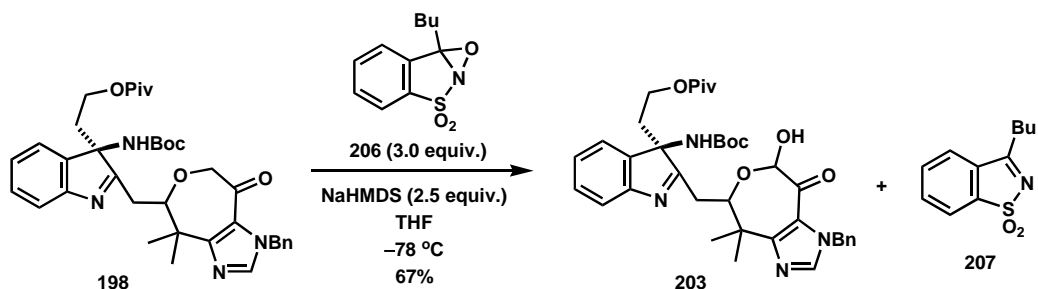
^a The reaction run from -78°C to 0°C

^b The reaction was quenched with AcOH

Table 17 Oxidation of α -position of ketone ~ effect of base ~

しかし、依然として収率が低収率に留まっていたため、更なる検討を行った。低収率の原因は oxaziridine **197** の反応性が高すぎるということと、反応終了後に副生成物として oxaziridine 由来のイミン **204** に対しヘミアセタール **203** が付加したと思われる生成物 **205** が副生していることが質量分析の解析から示唆された。そこで、oxaziridine の検討を行った。

ケトン **198** に対し、NaHMDS 存在下、サッカリンから誘導される oxaziridine **206**^{86d} を作用させたところ、67%の収率で再現性よくヘミアセタール体 **203** を合成することができた (Scheme 82)。206 は Davis らによって開発され、**197** に比べ反応性が温和であることが報告されている。また、oxaziridine **206** から反応終了後に生じるのはケチミン **207** であるため、アルジミン **204** で起きたようなヘミアセタール **203** の付加による副生成物の生成は起きずに、高収率でヘミアセタール体 **203** を得ることができた。



Scheme 82 Oxidation of α -position of ketone 197 with oxaziridine 206

ヘミアセタール体 203 が得られたので、酸性条件下 *N,O*-アセタール形成反応によるアップーリムの連結の検討を行った (Table 18)。

Boc 基の通常の脱保護条件である TFA や塩酸、*p*-toluenesulfonic acid を用いた酸性条件、また SnCl_4 を用いた脱保護条件⁸⁸では、基質が複雑に分解するのみであった (entries 1~4)。そこで、TMSOTf/2,6-lutidine を用いる条件⁸⁹に付したところ、目的とするマクロ環化体 208 と副生成物の混合物が得られた。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であったため、HPLC を用いて分離・分取を行ったところ、9%と低収率ながら 208 が得られた (entry 5)。なお、208 の構造は質量分析と各種 NMR の測定、特に C2 位と C10 位の間 HMBC 相関と C11 の ^1H と C-10、C-12 の ^{13}C との HMBC 相関によって決定している (Figure 32)。また、立体化学に関しては C-2 の ^1H と C-10 の ^1H との nOe 相関が観測されたことから、*syn* の関係であることが決定できた。しかし C-21 および C-22 と C-2 の ^1H との相関は観測されなかったため、インドレニンの側鎖と 7 員環部の相対立体化学は未決定である。

entry	reagent (equiv.)	solvent	temp.	time	yield
1	TFA (20)	CH_2Cl_2	0 °C	20 min.	decomposition
2	AcCl (10)	MeOH	0 °C	5 min.	decomposition
3	$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.0)	CH_2Cl_2	rt	45 min.	uncharacterized products
4	SnCl_4 (2.0)	AcOEt	0 °C	5 min.	decomposition
5	TMSOTf (5.0) 2,6-lutidine (5.0)	CH_2Cl_2	rt	1 h	0 ~ 9% ^a

^a after HPLC purification

Table 18 *N,O*-acetal formation

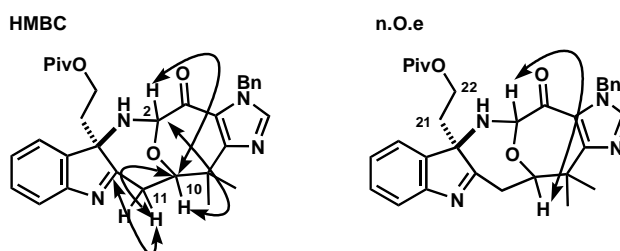


Figure 32 HMBC correlation and NOE correlation of 208

entry	1	2	3	4	5
base					
yield	0 ~ 9% ^a	<20%	<20%	26% ^a	<5%

^a after HPLC purification

Table 19 N,O-Acetal formation ~ effect of base ~

本条件によるマクロ環構築は再現性に乏しかったため、更に条件の検討を行った (Table 19)。種々の塩基の検討を行ったところ、6 当量の 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (DTBMP) を添加した際に、再現性、収率ともに最も良い結果を与えた(entry 4)。

しかし、DTBMP を用いた条件においても収率は 26%と低収率であった。この低収率の原因は「1. 副生成物の生成」と「2. マクロ環化体 208 の不安定性」に因るものである。以下にその考察を行う。

「1. 副生成物の生成」

本反応のシリカゲルカラムクロマトグラフィー後の HPLC のクロマトグラムを以下に示す (Figure 33)。

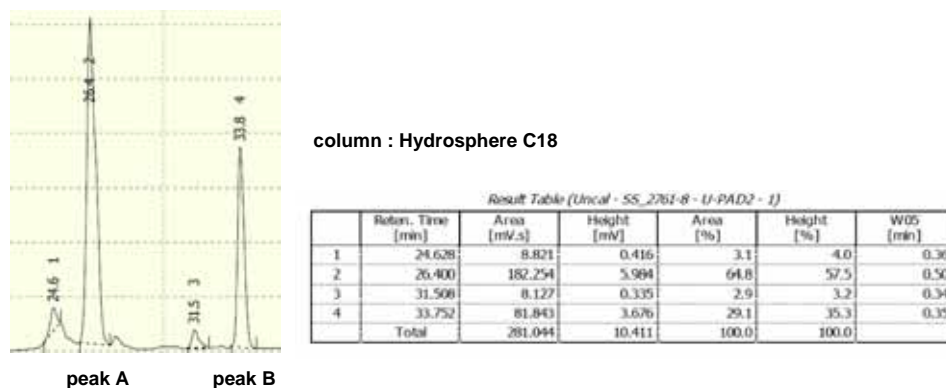
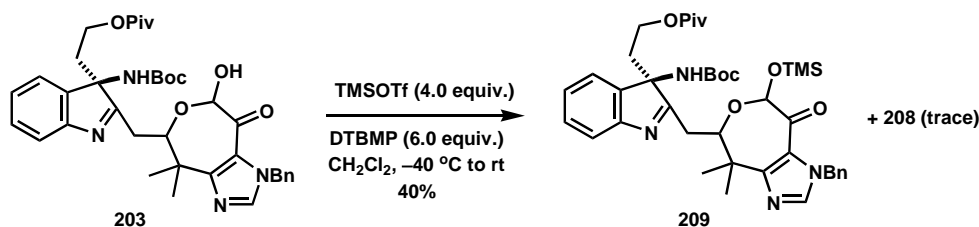


Figure 33 HPLC chromatogram of the mixture

Hydrosphere C18 の HPLC カラムを用い、208 と副生成物の分離を検討したところ、主なピークとして 2 本のピークが観測された (以後、26.4 分のピークをピーク A、33.8 分のピークをピーク B と称する)。

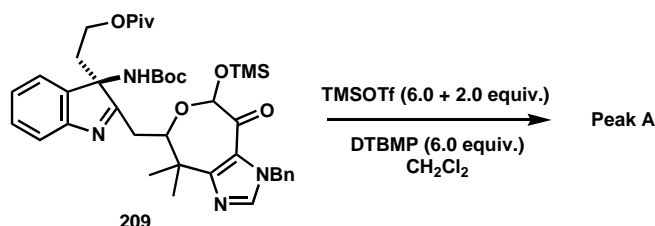
ピーク A と B をそれぞれ分取し構造決定を行い、ピーク A は構造不明な数種の副生成物の混合物、ピーク B がマクロ環化体 208 であると判明した。

ここで、マクロ環化反応の反応温度に関する検討を行った (Scheme 83)。ヘミアセタール体 203 に対し-40 °C で TMSOTf/DTBMP を用いる条件に付し、その後室温まで昇温したが、目的とする 208 は痕跡量しか得られず、TMS 体 209 が 40%の収率で得られた。



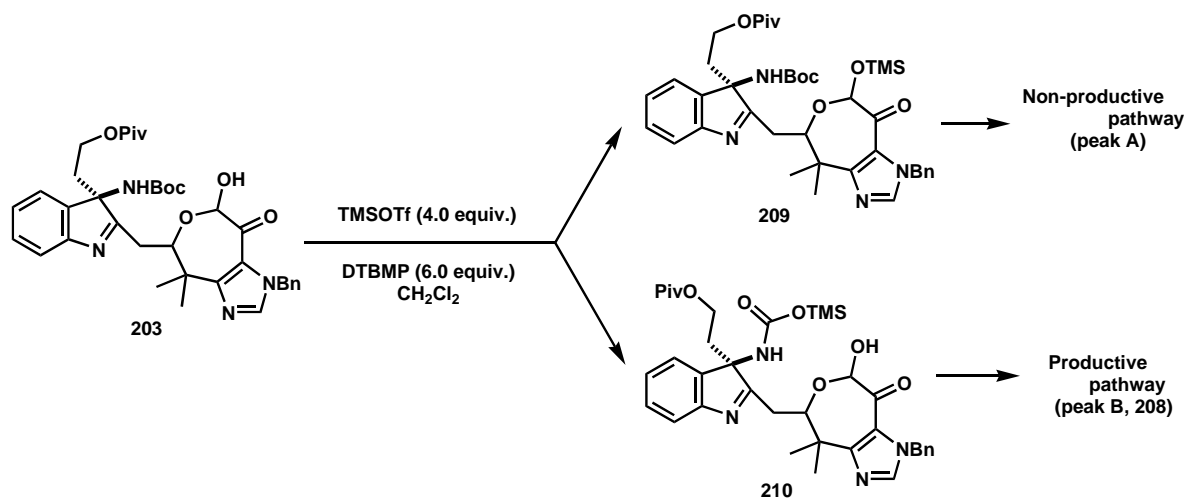
Scheme 83 Reaction of 203 with TMSOTf/DTBMP at low temperature

そこで、得られた TMS 体 209 に対し再び TMSOTf/DTBMP の条件に付したところ、DTBMP 6 当量に対し TMSOTf を 6 当量加えたが反応は進行しなかった。更に 2 当量の TMSOTf を系中に添加したところ、反応は進行したが、得られた生成物は peak A の副生成物であった (Scheme 84)。



Scheme 84 Reaction of 209 with TMSOTf/DTBMP

以上までに得られた検討結果より反応機構を考察した (Scheme 85)。まず、ヘミアセタール体 203 に対し、DTBMP 存在下 TMSOTf を作用させると TMS 体 209 と TMS カルバメート体 210 が得られる。そして、TMS カルバメート体 210 からカルバメート基の脱離を伴って、*N,O*-アセタール 208 が形成される。しかし一方で、TMS 体 209 から進行する反応は、副生成物を生成する経路となっている。

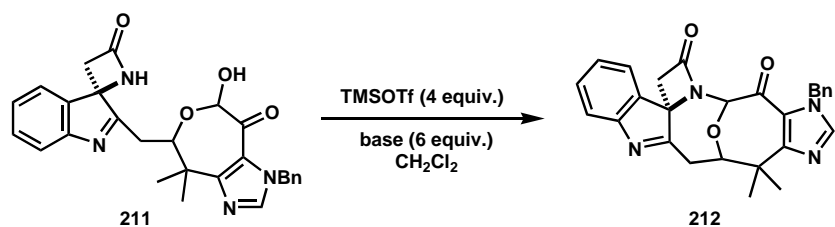


Scheme 85 Plausible reaction mechanism of *N,O*-acetal formation

「2. マクロ環化体 208 の不安定性」

収率を低収率に留まらせている一因として、マクロ環化体 208 の不安定性も要因の一つである。208 は単離操作中や単離後、徐々に構造不明な複数の化合物へと分解してしまう。

208 の不安定性の要因は、カルボニル基の α 位に存在するアミナル構造にあると推察しており、今後はスピロ- β -ラクタム環を構築しアミドとした後に、本反応を検討していくことを計画している (Scheme 86)。



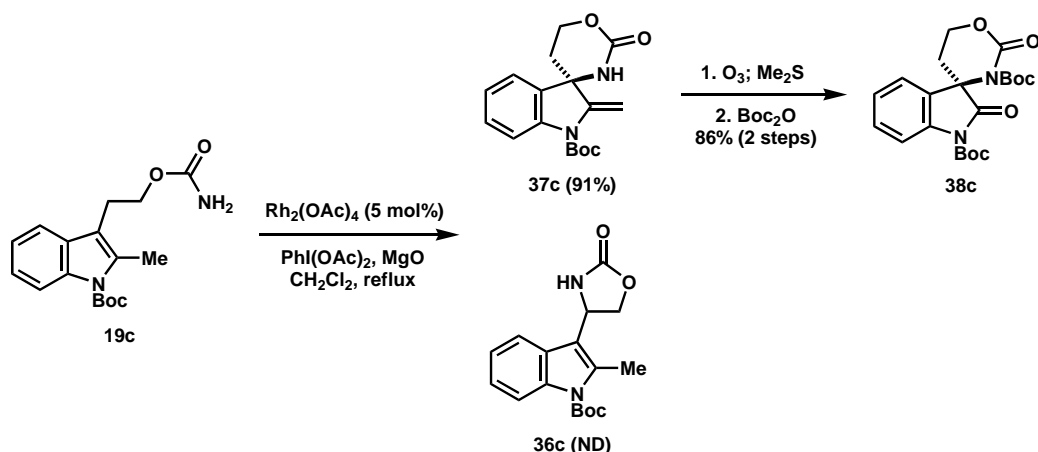
Scheme 86 Future plan

以上、著者は「エナンチオ選択的アザスピロ環化反応」を鍵工程とし、chartelline 類に存在する唯一の不斉中心を高立体選択に構築し、キラルスピロ-β-ラクタム部を合成することに成功した。また、菌頭カップリング反応によって、インドレニン部とイミダゾールを連結しボトムリムを構築後、*N,O*-アセタール化反応条件下これまで困難とされてきたアッパーリムの連結にも成功し、chartelline の 10 員環に相当するマクロ環を合成することができた。

結論

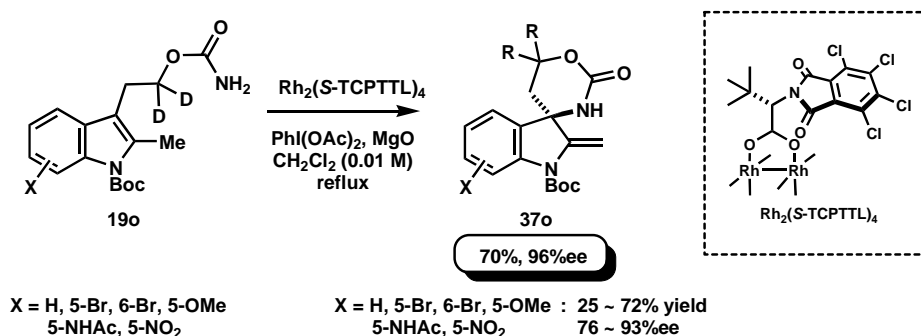
著者は、多くの天然物や医薬品の構造中に共通構造単位として含まれている 3 位に不斉四級中心を有するオキシインドール骨格、特に 3-アミノオキシインドールまたはその合成等価体に注目し、これらをエナンチオ制御下に効率的に構築する方法論として「キラルロジウムナイトレンを用いた不斉アザスピロ環化反応」を検討した。また、本反応を鍵工程とする gastrin/CCK-B 受容体アンタゴニストである AG-041R と複雑で特異な骨格を有する天然物 chartelline 類の合成研究を行った。

まず、多様な置換基を有する化合物を効率的に合成するため、インドールの 2 位に様々な置換基を有するインドリルカルバメートを調製し、Du Bois ら条件に付し、アザスピロ環化反応を検討した。その結果、2 位の置換基が反応の化学選択性に大きな影響を与えるということを見出し、特に 2-メチル体 **19c** において良好な化学選択性で反応が進行し、望みのアザスピロ環化体 **37c** を 91% の収率で得た (Scheme 87)。また、スピロ環体 **37c** はエナミン部位を酸化的に開裂させることで、オキシインドール骨格 **38c** へと誘導可能であり、本手法は所期に掲げた目標に適うものであることを明らかにした。



Scheme 87 Aza-spiroannulation and synthesis of 3-aminoxindole

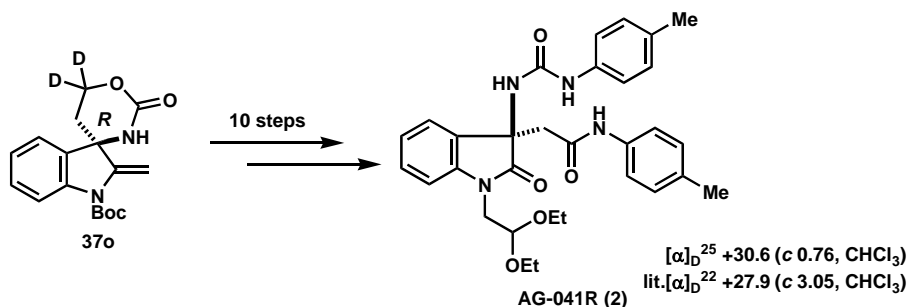
次に、本手法を不斉反応へと展開し、橋本らによって開発されたキラルロジウム触媒を用いて検討を行った (Scheme 88)。種々条件検討の結果、重水素体 **19o** に対し、高希釈条件下 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を作用させたところ、アザスピロ環化体 **37o** を 70% 収率、96% ee で得た。また、インドール環上の置換基 X についても検討を行い、いずれの基質についても高エナンチオ選択的の反応が進行し、3 位に不斉四置換炭素を有する 3-アミノオキシインドール類の触媒的不斉構築に成功した。



Scheme 88 Enantioselective aza-spiroannulation

次に、開発した不斉アザスピロ環化反応を用いて、gastrin/CCK-B 受容体の強力なアンタゴニスト活性 ($IC_{50} = 1.1 \text{ nM}$) を有し、抗潰瘍薬として期待される有用な化合物 AG-041R (2) の合成を行った。また、AG-041R (2) の合成を通じて、合成したキラル環状カルバメート 37o の絶対配置を決定した (Scheme 89)。

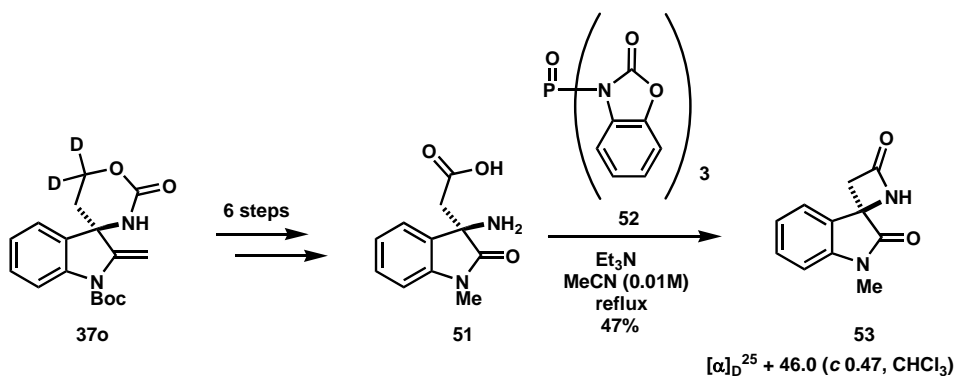
アザスピロ環化体 37o から 10 段階を経て、AG-041R (2) の合成を達成した。本合成は中外製薬の合成ルートに比べ、総工程数、総収率の点では改善の余地を残しているが (3.9% for 15 steps ; 中外製薬 36% for 7 steps)、初の触媒的不斉合成を行った例であり、キラルロジウムナイトレンが 3-アミノオキシインドールを基本骨格として有する機能性分子の不斉合成に有用であることが示された。また、文献記載の旋光度と比較することで、37o の絶対配置を *R* と決定することができた。



Scheme 89 Synthesis of AG-041R (2)

次に、インドールの 3 位に窒素原子を含んだ不斉四置換炭素を有し、複雑で特異な骨格を有する海洋性アルカロイド chartelline の全合成研究を行った。

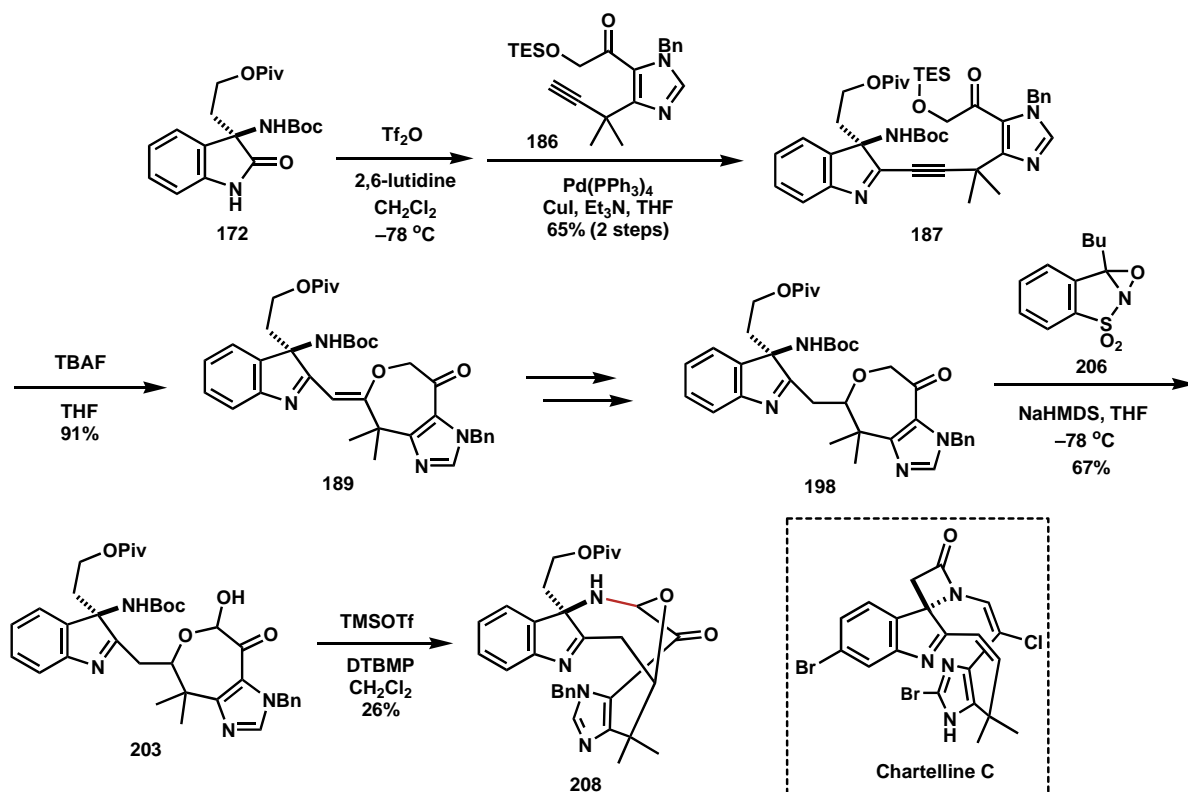
始めにスピロ環化体 37o から西川らがラセミ合成を報告しているスピロ-β-ラクタム 53 の不斉合成を行い、アザスピロ環化反応が chartelline 類の不斉全合成を指向した手法として有用であることを確かめた (Scheme 90)。



Scheme 90 Synthesis of chiral-β-lactam 53

続いて、chartelline のマクロ環構築に関する検討を行った。ボトムリムの連結については、アミド 172 から導いたトリフラートとアセチレン 186 との菌頭カップリング反応を適用した。検討の結果、窒素原子が保護されたアセチレン 186 において収率よくカップリング反応が進行することを見出した。また、アッパーリムの連結に関しては、当初想定していたアミノ基とのアルキル化によるマクロ環合成の検討の途上得られた閉環体 189 を用い、検討を行った。ケトン 198 の α 位を Davis 酸化し得られる *N,O*-アセタール 203 に対し、

TMSOTf/DTBMP を作用させることで、chartelline 類のマクロ環に相当する 10 員環部を有する 208 を得ることに成功した (Scheme 91)。Chartelline 類の全合成研究において、アッパーリムの連結に成功しているのは Baran らのグループのみであり、中員環を介した *N,O*-アセタール化反応によって、マクロ環化体を得られたということとは、chartelline の合成に対して重要な知見である。



Scheme 91 The construction of macrocycle

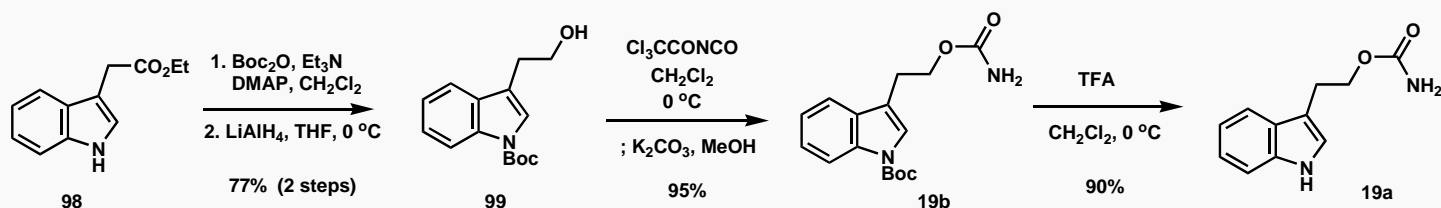
以上著者は、これまで有用な手法がほとんど知られていなかった窒素原子を含むオキシインドール 3 位の不斉四置換炭素の構築に対して有効な「キラルロジウムナイトレンを用いた不斉アザスピロ環化反応」の開発に成功した。また本手法を応用し、新規抗潰瘍薬として期待される AG-041R の合成や、複雑かつ特異な骨格を有する天然物 chartelline 類の 10 員環部の合成に成功した。本研究によって獲得した知見は、光学活性含窒素天然物、医薬品の合成に対して有効な合成方法論を提供するものと考えている。

Experimental Section

General Procedure: All reactions were carried out under an argon atmosphere with dehydrated solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Dehydrated THF and CH₂Cl₂ were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. Other solvents were dehydrated and distilled according to standard protocols. Reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification, unless otherwise noted. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on silica gel plates (Merck Kieselgel 60 F₂₅₄) or NH-silica gel plates (FUJI SILYSIA CHEMICAL Co., Ltd.). Column chromatography was performed on Silica gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc., spherical, neutral, 63-210 μ m) and flash column chromatography was performed on Silica gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc., spherical, neutral, 40-50 μ m), then amine column chromatography was performed on Chromatorex[®] NHDM 1020 (FUJI SILYSIA CHEMICAL Co., Ltd., 100-200 mesh). All melting points were determined with Yazawa Micro Melting Point BY-2 and are uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-370 Digital Polarimeter at rt, using the sodium D line. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410 Fourier Transform Infrared Spectrophotometer or Travel-IR[™]. ¹H-NMR (400, 500, and 600 MHz) and ¹³C-NMR spectra (100, 125, and 150 MHz) were recorded on JEOL JNM-AL-400, JEOL JNM-ECP-500 and JEOL JNM-ECA-600 spectrometers, respectively. For ¹H-NMR spectra, chemical shifts (δ) are given from TMS (0.00 ppm) in CDCl₃ and from residual non-deuterated solvent peak in the other solvents (DMSO-*d*₆: 2.49 ppm, benzene-*d*₆: 7.15 ppm, toluene-*d*₈: 2.09 ppm, methanol-*d*₄: 3.30 ppm) as internal standards. For ¹³C-NMR spectra, chemical shifts (δ) are given from CDCl₃ (77.0 ppm), DMSO-*d*₆ (39.5 ppm), benzene-*d*₆ (128.0 ppm), toluene-*d*₈ (20.4 ppm), and methanol-*d*₄ (49.0 ppm) as internal standards. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, quin = quintet, sext = sextet, sep = septet, br = broad. Mass spectra were recorded on JEOL JMS-DX303, JEOL JNM-AL500 and JEOL JMS-700. Elemental analyses were measured on Yanaco CHN CORDER MT-6. HPLC was performed by Gilson Model 305 or 307 as a pump and Gilson Model 112 or 119 as a detector at 254 or 330 nm.

Preparation of indolyethyl carbamates and sulfamate esters

Preparation of 19a and 19b



2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-1*H*-indol-3-yl)ethanol (99) : To a solution of indole **98** (500 mg, 2.46 mmol) in CH₂Cl₂ (4.9 ml) at rt were added Et₃N (0.52 ml, 3.69 mmol, 1.5 eq.), Boc₂O (0.85 ml, 3.69 mmol, 1.5 eq.), and DMAP (30 mg, 0.25 mmol, 10 mol%). After the reaction mixture was stirred for 10 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo* to provide a Boc-protected product that was used in the next reaction without further purification. To a suspension of LiAlH₄ (112 mg, 2.95 mmol, 1.2 eq.) in THF (2.4 ml) at 0 °C was added a solution of the crude mixture in THF (2.5 ml). After the reaction mixture was stirred for 5 min, the reaction was quenched with H₂O (10 ml). And then the resultant mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give alcohol **99** as a yellow oil (493 mg, 1.89 mmol, 77% for 2 steps).

IR (neat) : 3429, 2979, 2933, 1731, 1454, 1380 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 149.7, 135.6, 130.5, 124.5, 123.6, 122.5, 118.9, 117.0, 115.3, 83.5, 62.0, 28.5, 28.2 ; MS *m/z* : 261 (M⁺), 130 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₅H₁₉O₃N : 261.1365, Found : 261.1367

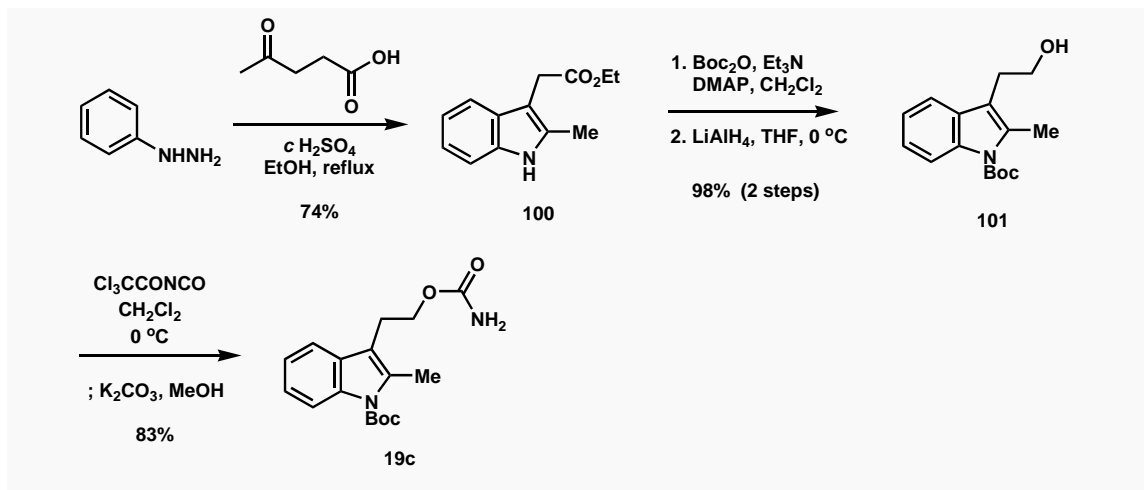
1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxy-ethyl)-1*H*-indole (19b) : To a solution of alcohol **99** (473 mg, 1.81 mmol) in CH₂Cl₂ (9.0 ml) at 0 °C were added trichloroacetyl isocyanate (0.26 ml, 2.17 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (9.0 ml) and K₂CO₃ (50 mg, 0.362 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 4 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the crude products was purified by recrystallization from MeOH/ hexane to give carbamate **19b** as a colorless solid (523 mg, 1.72 mmol, 95%).

mp = 102 – 103 °C (MeOH/Hexane, plate) ; IR (neat) : 3470, 3366, 2979, 1730, 1604, 1454, 1371 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 4.59 (br, 2H), 4.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156.8, 149.7, 135.4, 130.5, 124.4, 123.3, 122.4, 118.9, 116.7, 115.3, 83.5, 64.3, 28.2, 24.8 ; MS *m/z* : 304 (M⁺), 143 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₂₀O₄N₂ : 304.1423, Found : 304.1438

3-(2-Carbamoyloxy-ethyl)-1*H*-indole (19a) : To a solution of indole **19b** (37 mg, 0.120 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 ml) at 0 °C was added TFA (0.36 mmol, 4.8 mmol, 40 eq.). After the reaction mixture was stirred for 2.5 h, benzene was added and the resultant solution was concentrated *in vacuo*. After this manipulation was repeated three times, the product was

collected and washed with methanol, benzene, CH₂Cl₂ to give carbamate **19a** as a white solid (22 mg, 0.108 mmol, 90%). mp = 132 – 133 °C (MeOH) ; IR (neat) : 3448, 3213, 1719, 1455, 1429 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz ,DMSO-*d*₆) δ: 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.47 (br, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 156.8, 136.1, 127.1, 123.0, 120.9, 118.24, 118.20, 111.3, 110.3, 63.5, 24.9 ; MS *m/z* : 204 (M⁺), 143 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₁H₁₂O₂N₂ : 204.0899, Found : 204.0893

Preparation of 19c



Ethyl (1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-acetate (100**)** : To a solution of levulinic acid (40.5 g, 349 mmol) in EtOH (700 ml) at 0 °C were added conc. H₂SO₄ (87.0 ml) and phenylhydrazine hydrochloride (50.4 g, 349 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred for 43 h at reflux, a solution of NaOH was added and pH of the mixture was neutralized. The resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:8 to 1:4 AcOEt:hexane) to give indole **100** as a brown oil (56.3 g, 259 mmol, 74%)

IR (neat) : 3395, 2981, 1730 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz ,CDCl₃) δ: 7.92 (br, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 172.2, 135.0, 132.8, 128.3, 120.9, 119.3, 117.8, 110.3, 104.1, 60.6, 30.3, 14.1, 11.3 ; MS *m/z* : 217 (M⁺), 144 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₃H₁₅O₂N : 217.1103, Found : 217.1085

2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethanol (101**)** : To a solution of indole **100** (21.2 g, 97.6 mmol) in CH₂Cl₂ (97.6 ml) at rt were added Et₃N (34.1 ml, 243.9 mmol, 2.5 eq.), Boc₂O (29.1 ml, 126.8 mmol, 1.3 eq.), and DMAP (596 mg, 4.88 mmol, 5 mol%). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to provide a Boc-protected product that was used in the next reaction without further purification. To a suspension of LiAlH₄ (3.70 g, 97.6 mmol, 1.0 eq.) in THF (97.6 ml) at 0 °C was added a solution of the crude mixture in THF (97.6 ml). After the reaction mixture was stirred for 5 min, the reaction was quenched with H₂O (50 ml). And the resultant mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give alcohol **101** as a yellow oil (26.4 g, 95.9 mmol, 98% for 2 steps).

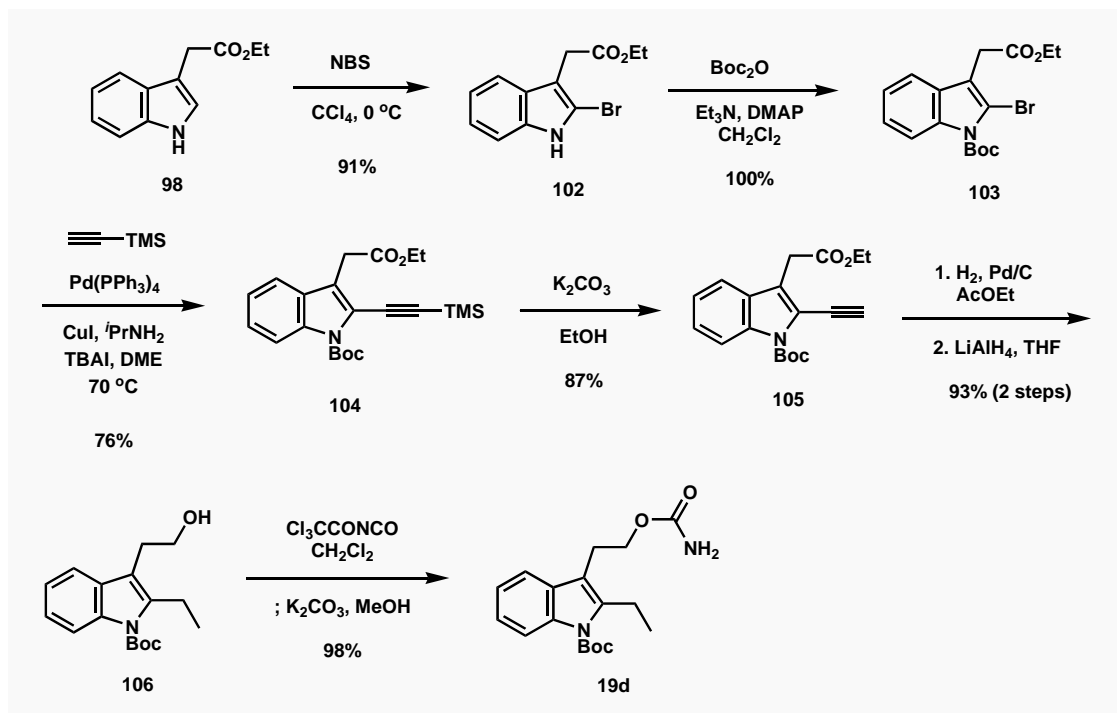
IR (neat) : 3366, 2978, 2932, 1730 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz,

1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.68 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz , CDCl_3) δ : 150.6, 135.7, 134.5, 129.8, 123.4, 122.4, 117.7, 115.4, 114.3, 83.6, 62.4, 28.4, 27.6, 14.1 ; MS m/z : 275 (M^+), 144 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$: 275.1521, Found : 275.1503

1-tert-Butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-2-methyl-1H-indole (19c) : To a solution of alcohol **101** (7.26 g, 26.1 mmol) in CH_2Cl_2 (52 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (3.74 ml, 31.3 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (52 ml) and K_2CO_3 (723 mg, 5.22 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 4 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , concentrated *in vacuo*, and the crude products were purified by recrystallization from MeOH to give carbamate **19c** as a colorless needle (5.78 g, 18.2 mmol, 69%).

mp = 150 – 152 °C (MeOH) ; IR (neat) : 3424, 3330, 3272, 2970, 1723, 1701, 1607 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz , CDCl_3) δ : 8.09 (dd, $J = 2.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 2.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 4.77 (br, 2H), 4.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.68 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz , CDCl_3) δ : 156.9, 150.7, 135.6, 134.4, 129.8, 123.4, 122.4, 117.6, 115.4, 113.9, 83.5, 64.3, 28.2, 23.9, 13.9 ; MS m/z : 318 (M^+), 201 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$: 318.1580, Found : 318.1593

Preparation of 19d



Ethyl (2-Bromo-1H-indol-3yl)acetate (102) : To a solution of indole **98** (3.0 g, 14.8 mmol) in CCl_4 (29.5 ml) at 0 °C was added recrystallized NBS (2.63 g, 14.8 mmol, 1.0 eq.) in 5 portions. After the reaction mixture was stirred for 2 h, the precipitate was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:6 AcOEt:hexane) to give bromo indole **102** as a purple oil (3.77 g, 13.4 mmol, 91%).

IR (neat) : 3330, 2981, 1722 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz , CDCl_3) δ : 8.25 (br, 1H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz , CDCl_3) δ : 171.1, 136.0, 127.5, 122.4, 120.3, 118.3, 110.5, 110.0, 108.6, 61.0, 31.1, 14.2 ; MS m/z : 283 ($\text{M}^+ + 2$), 281 (M^+), 208 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}^{79}\text{BrO}_2\text{N}$: 281.0051, Found : 281.0031

Ethyl (1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-bromo-1*H*-indol-3-yl)acetate (103) : To a solution of indole **102** (3.77 g, 13.4 mmol) in CH₂Cl₂ (26.7 ml) at rt were added Et₃N (4.9 ml, 34.8 mmol, 2.5 eq.), Boc₂O (4.0 ml, 17.4 mmol, 1.3 eq.), and DMAP (82 mg, 0.669 mmol, 5 mol%). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the crude products was purified by column chromatography (1:20 AcOEt:hexane) to give indole **103** as a yellow oil (5.11 g, 13.4 mmol, 100%).

IR (neat) : 2980, 1738 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.70 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.9, 148.9, 136.3, 128.5, 124.5, 122.9, 118.2, 116.4, 115.3, 110.8, 85.0, 61.1, 31.6, 28.2, 14.3; MS *m/z* : 383 (M⁺+2), 381 (M⁺), 57 (100%); HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₂₀⁷⁹BrO₄N : 381.0576, Found : 381.0587

Ethyl (1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-trimethylsilylethynyl-1*H*-indol-3-yl)acetate (104) : To a 2-necked flask were added tetrabutylammonium iodide (2.90 g, 7.86 mmol, 3.0 eq.), CuI (249 mg, 1.31 mmol, 0.50 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (907 mg, 0.786 mmol, 0.30 eq.) and then was degassed. To this flask were added DME (3.0 ml), ^{*i*}PrNH₂ (2.25 ml, 26.2 mmol, 10 eq.), bromoindole **103** (1.0 g, 2.62 mmol) in DME (10 ml), and trimethylsilyl acetylene (0.56 ml, 3.93 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 1 h at 70 °C, Et₂O was added and filtered through a Celite pad. H₂O was added to the filtrate and the resultant solution was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the crude products was purified by column chromatography (1:30 AcOEt:hexane) to give indole **104** as a purple oil (790 mg, 1.98 mmol, 76%).

IR (neat) : 2980, 2148, 1736 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 1.2, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.28 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.3, 149.4, 135.8, 128.4, 126.0, 123.1, 122.9, 119.3, 119.2, 115.6, 104.8, 95.9, 84.5, 60.9, 31.4, 28.1, 14.2, -0.017; MS *m/z* : 399 (M⁺), 226 (100%); HRMS (EI) Calcd. C₂₂H₂₉O₄NSi : 306.1866, Found : 399.1860

Ethyl (1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-ethynyl-1*H*-indol-3-yl)acetate (105) : To a solution of acetylene **104** (790 mg, 1.98 mmol) in EtOH (9.9 ml) at rt was added K₂CO₃ (410 mg, 2.97 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 2 h, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the crude products was purified by column chromatography (1:30 AcOEt:hexane) to give indole **105** as a purple oil (562 mg, 1.72 mmol, 87%).

IR (neat) : 3273, 2987, 1734 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 1.2, 8.0, 8.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.3, 149.3, 135.7, 128.3, 126.1, 123.2, 122.9, 119.4, 118.5, 115.7, 86.7, 84.8, 75.0, 61.0, 31.2, 28.1, 14.2; MS *m/z* : 327 (M⁺), 154 (100 %); HRMS (EI) Calcd. C₁₉H₂₁O₄N : 327.1471, Found : 327.1451

2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-ethyl-1*H*-indol-3-yl)-ethanol (106) : A solution of acetylene **105** (579 mg, 1.77mmol) in AcOEt (8.9 ml) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (58 mg) under atmospheric pressure of H₂. After the reaction mixture was stirred for 5 h, the mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide an alkane product that was used in the next reaction without further purification. To a solution of crude product in THF (8.9 ml) at 0 °C was added LiAlH₄ (67.1 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred for 5 min, the reaction was quenched with H₂O. And the resultant mixture was filtered through a Celite pad, and

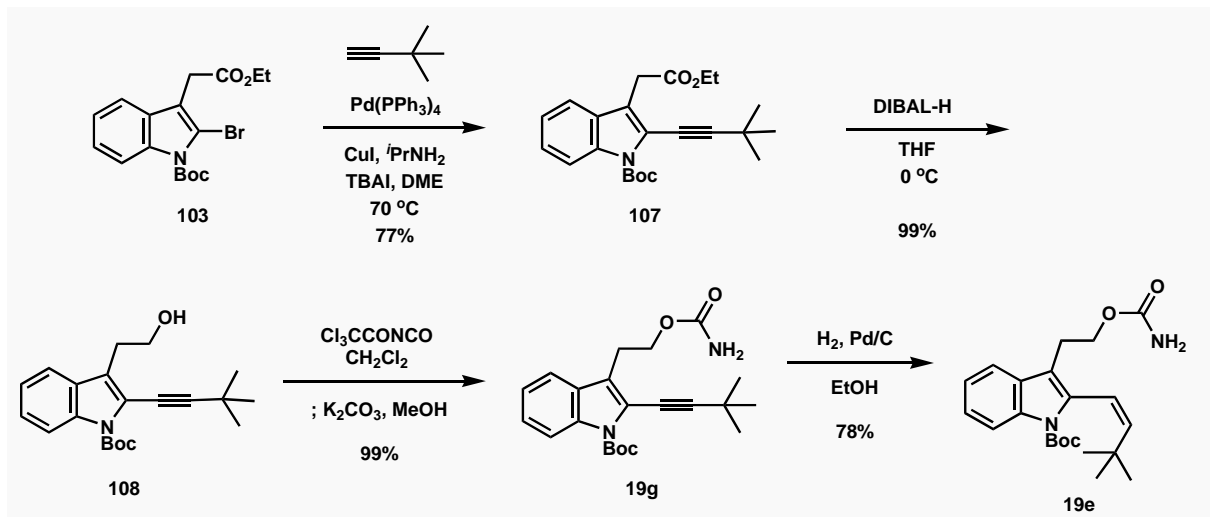
concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 AcOEt:hexane) to give alcohol **106** as a yellow oil (475 mg, 1.64 mmol, 93% for 2 steps).

IR (neat) : 3349, 2978, 2934, 1730 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (dd, *J* = 1.4, 7.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 1.4, 7.5, 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (ddd, *J* = 1.4, 7.5, 8.0 Hz, 1H), 3.84 (br, 2H), 3.05 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 140.5, 136.0, 129.9, 123.6, 122.5, 117.9, 116.9, 115.6, 113.8, 83.6, 62.5, 28.2, 27.6, 20.1, 15.1; MS *m/z* : 289 (M⁺), 158 (100%); HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₂₃O₃N : 289.1678, Found : 289.1668

1-tert-Butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxy-ethyl)-2-ethyl-1H-indole (19d) : To a solution of alcohol **106** (395 mg, 1.37 mmol) in CH₂Cl₂ (6.8 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (0.195 ml, 1.64 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (6.8 ml) and K₂CO₃ (19 mg, 0.137 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 10 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:3 AcOEt:hexane) to give carbamate **19d** as a colorless solid (432 mg, 1.34 mmol, 98%). An analytical sample was obtained by recrystallization from AcOEt/hexane.

mp = 132–134 °C (AcOEt/Hexane, needle); IR (neat) : 3491, 3364, 2978, 1731, 1601 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (dd, *J* = 1.8, 7.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 4.77 (br, 2H), 4.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156.7, 150.4, 140.2, 135.9, 129.8, 123.5, 122.5, 117.9, 115.6, 113.5, 83.6, 64.6, 28.2, 24.0, 20.0, 15.1; MS *m/z* : 332 (M⁺), 215 (100%); HRMS (EI) Calcd. C₁₈H₂₄O₄N₂ : 332.1736, Found : 332.1733

Preparation of 19e and 19g



Ethyl (1-tert-Butoxycarbonyl-2-tert-butylethynyl-1H-indol-3-yl)acetate (107) : To a 2-necked flask were added tetrabutylammonium iodide (2.92 g, 7.92 mmol, 3.0 eq.), CuI (151 mg, 0.791 mmol, 0.30 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (305 mg, 0.264 mmol, 0.10 eq.) and then was degassed. To this flask were added DME (6.0 ml), *i*PrNH₂ (2.27 ml, 26.4 mmol, 10 eq.), bromo indole **103** (1.01 g, 2.64 mmol) in DME (7.0 ml) and *tert*-butyl acetylene (0.974 ml, 7.91 mmol, 3.0 eq.). After the reaction mixture was stirred for 19 h at 50 °C, Et₂O was added and filtered through a Celite pad. H₂O was added to the filtrate and the resultant solution was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried

over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the crude products was purified by column chromatography (1:20 AcOEt:hexane) to give indole **107** as a purple oil (776 mg, 2.02 mmol, 77%).

IR (neat) : 2973, 2218, 1732 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 1.2, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.28 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 170.3, 149.4, 135.8, 128.4, 125.2, 122.9, 120.6, 118.8, 115.5, 108.1, 84.1, 71.0, 60.9, 31.3, 31.1, 30.9, 28.7, 28.3, 14.2 ; MS *m/z* : 399 (M⁺), 226 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₂₃H₂₉O₄N : 383.2097, Found : 383.2082

2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butylethynyl-1*H*-indol-3-yl)ethanol (108) : To a solution of ester **107** (351 mg, 0.915 mmol) in THF (4.6 ml) at 0 °C was added DIBAL-H (1.0 M in toluene, 2.0 ml, 2.01 mmol, 2.2 eq.) dropwise over 5 min. After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution and MeOH. The resultant solution was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 AcOEt:hexane) to give alcohol **108** as a yellow oil (312 mg, 0.913 mmol, 99%).

IR (neat) : 3367, 2969, 2926, 1731 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 3.91 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.70 (s, 9H), 1.38 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 149.6, 135.7, 129.2, 125.3, 124.4, 122.8, 119.3, 118.5, 115.6, 107.6, 84.0, 71.4, 62.3, 47.2, 30.8, 28.6, 28.3 ; MS *m/z* : 341 (M⁺), 210 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₂₁H₂₇O₃N : 341.1991, Found : 341.1978

1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-2-*tert*-butylethynyl-1*H*-indole (19g) : To a solution of alcohol **108** (1.06 g, 3.11 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (0.879 ml, 4.67 mmol, 1.5 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (15 ml) and K₂CO₃ (86 mg, 0.622 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 11 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give carbamate **19g** as a colorless solid (1.19 g, 3.11 mmol, 99%). An analytical sample was obtained by recrystallization from MeOH/hexane.

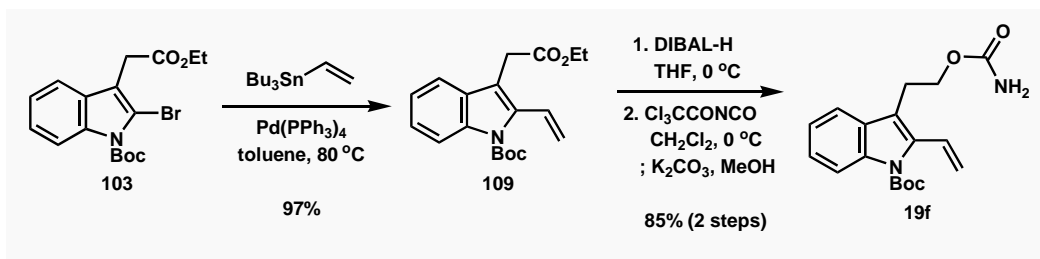
mp = 130 – 132 °C (MeOH/Hexane, plate) ; IR (neat) : 3491, 3357, 2967, 1722, 1710, 1697 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.3, 7.6 Hz, 1H), , 4.57 (br, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.38 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 156.9, 149.6, 135.5, 129.1, 125.1, 123.8, 122.7, 119.4, 118.5, 115.5, 107.7, 84.0, 71.0, 63.8, 30.8, 28.6, 28.3, 25.0 ; MS *m/z* : 384 (M⁺), 210 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₂₂H₂₈O₄N₂ : 384.2049, Found : 384.2033

(1'*Z*)-1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-2-*tert*-butylvinyl-1*H*-indole (19e) : A solution of acetylene **19g** (158 mg, 0.411 mmol) in EtOH (3.0 ml) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (32 mg) under atmospheric pressure of H₂. After the reaction mixture was stirred for 15 min, the mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:6 to 1:2 AcOEt:hexane) to give alkene **19e** as a white amorphous solid (124 mg, 0.321 mmol, 78%).

IR (neat) : 3470, 3368, 2960, 1728, 1457, 1361, 1329 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.21 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.68 (br, 2H), 4.35 –

4.15 (m, 2H), 3.07 – 2.93 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 0.92 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.8, 150.1, 144.7, 135.6, 133.5, 129.5, 123.8, 122.5, 118.5, 117.3, 115.4, 115.0, 83.6, 64.0, 34.4, 29.8, 29.2, 28.3, 28.2, 24.8 ; MS m/z : 386 (M^+), 212 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$: 386.2206, Found : 386.2198

Preparation of **19f**



Ethyl (1-tert-Butoxycarbonyl-2-vinyl-1H-indol-3-yl)acetate (109) : To a solution of bromide **103** (348 mg, 0.910 mmol) in toluene (4.6 ml) were added tributylvinylstannane (0.40 ml, 1.37 mmol, 1.5 eq.) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (53 mg, 0.0455 mmol, 5 mol%). After the reaction mixture was stirred at 80 °C for 3 h, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , concentrated *in vacuo*, and the crude products were purified by column chromatography (1:20 to 1:10 AcOEt:hexane) to give indole **109** as a yellow oil (290 mg, 0.880 mmol, 97%).

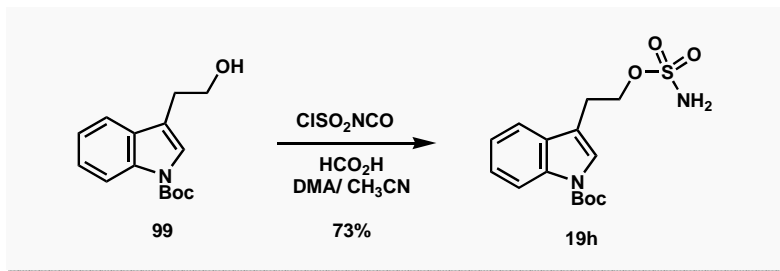
IR (neat) : 2979, 1733, 1457, 1369, 1358, 1324 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 1.8, 17.6 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 1.8, 11.2 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 1171.3, 150.3, 136.7, 135.4, 130.0, 128.6, 124.5, 122.7, 119.0, 118.5, 115.4, 112.8, 84.0, 60.8, 31.3, 28.1, 14.1 ; MS m/z : 329.2 (M^+), 273.1 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$: 329.3902, Found : 329.1615

1-tert-Butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-2-vinyl-1H-indole (19f) : To a solution of ester **109** (1.06 g, 3.22 mmol) in THF (16 ml) at 0 °C was added DIBAL-H (1.0 M in toluene, 8.0 ml, 8.0 mmol, 2.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution and MeOH. The resultant solution was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to provide an alcohol product that was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude alcohol in CH_2Cl_2 (16 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (0.575 ml, 4.82 mmol, 1.5 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (16 ml) and K_2CO_3 (89 mg, 0.643 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 3 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give carbamate **19f** as a white amorphous solid (900 mg, 2.72 mmol, 85% for 2 steps).

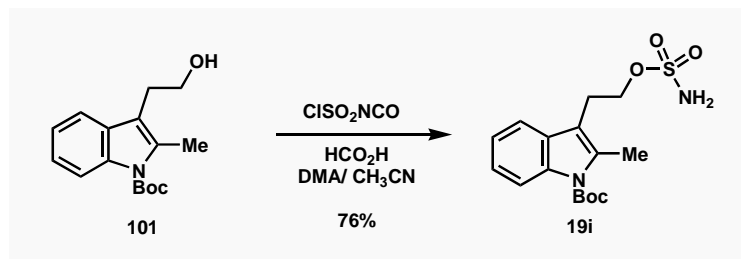
IR (neat) : 3480, 3368, 2979, 1730, 1602, 1457, 1358, 1322 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 12.0, 18.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 18.0, 1H), 4.73 (br, 2H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.8, 150.4, 136.0, 135.5, 130.0, 128.9, 124.5, 122.7, 118.9, 117.5, 115.7, 115.5, 84.0, 64.7, 28.2, 24.6 ; MS m/z : 330 (M^+), 169 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$: 330.1580, Found : 330.1573

Preparation of sulfamate esters **19h** and **19i**



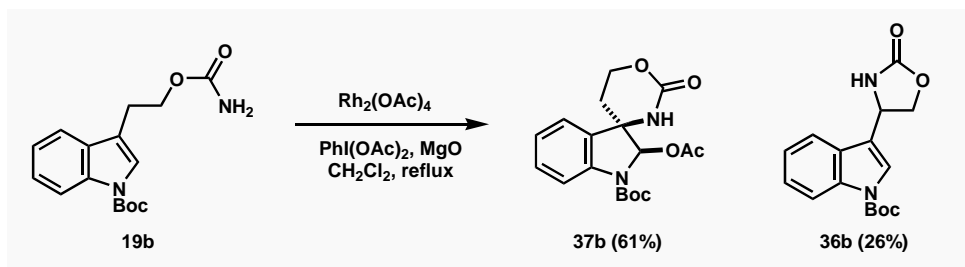
1-tert-Butoxycarbonyl-3-(2-sulfamoyloxyethyl)-1H-indole (19h) : Formic acid (0.18 ml, 4.78 mmol, 2.5 eq.) was added dropwise to neat chlorosulfonylisocyanate (0.42 ml, 4.78 mmol, 2.5 eq.) at 0 °C with rapid stirring. Vigorous gas evolution was observed during the addition process. MeCN (5.0 ml) was added and the solution was stirred 8 h at rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of alcohol **99** (500 mg, 1.91 mmol) in DMA (5.0 ml) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to 25 °C. After the reaction mixture was stirred for 30 min, saturated NaHCO₃ solution was added and the resultant solvent was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give sulfamate ester **19h** as a white solid (476 mg, 1.40 mmol, 73%). An analytical sample was obtained by recrystallization from CHCl₃/hexane.

mp : 124 – 125 °C (CHCl₃/Hexane, needle) ; IR (neat) : 3353, 3259, 1721, 1455, 1363, 1346 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (dt, *J* = 1.0, 6.8 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 149.7, 135.4, 130.1, 124.6, 123.8, 122.6, 118.6, 115.4, 115.3, 83.9, 70.0, 28.2, 24.8 ; MS *m/z* : 340 (M⁺), 143 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₅H₂₀O₅N₂S : 340.3947, Found : 340.1100



1-tert-Butoxycarbonyl-3-(2-sulfamoyloxyethyl)-2-methyl-1H-indole (19i) : Formic acid (0.034 ml, 0.907 mmol, 2.5 eq.) was added dropwise to neat chlorosulfonylisocyanate (0.079 ml, 0.907 mmol, 2.5 eq.) at 0 °C with rapid stirring. Vigorous gas evolution was observed during the addition process. MeCN (1.8 ml) was added and the solution was stirred 8 h at rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of alcohol **101** (100 mg, 0.363 mmol) in DMA was added dropwise. The reaction mixture was warmed to 25 °C. After the reaction mixture was stirred for 30 min, saturated NaHCO₃ solution was added and the resultant solvent was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give sulfamate ester **19i** as a white solid (98 mg, 0.277 mmol, 76%). An analytical sample was obtained by recrystallization from CHCl₃/hexane.

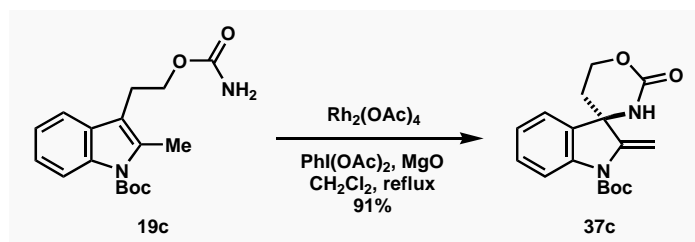
mp : 124 – 125 °C (CHCl₃/Hexane, powder) : IR (neat) : 3724, 3271, 1709, 1463, 1364 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.67 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 150.6, 135.7, 135.0, 129.3, 123.6, 122.6, 117.4, 115.5, 112.5, 83.4, 70.0, 28.2, 24.0, 13.9 ; MS *m/z* : 354 (M⁺), 144 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₂₂O₅N₂S : 354.1249, Found : 354.1252



1-tert-Butoxycarbonyl-2-(methoxycarbonyloxy) spiro[3H-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37b) and **4-(1-tert-Butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl) oxazolidin-2-one (36b)** (Scheme 35) : To a solution of carbamate **19b** (88 mg, 0.289 mmol) in CH₂Cl₂ (2.9 ml) at rt were added MgO (29.1 mg, 0.723 mmol, 2.5 eq.), PhI(OAc)₂ (130 mg, 0.405 mmol, 1.4 eq.) and Rh₂(OAc)₄ (6.4 mg, 0.014 mmol, 5 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 10 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **36b** as a colorless oil (23 mg, 0.075 mmol, 26%) and cyclic carbamate **37b** as a white amorphous solid (64 mg, 0.177 mmol, 61%).

37b : IR (neat) : 3238, 3130, 2979, 2930, 1744, 1712, 1604, 1481, 1387 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (br, 1H), 7.35 (dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.69 (br, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 4.37 (dt, *J* = 3.4, 11.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.13 – 2.10 (m, 2H), 1.55 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.9, 153.3, 151.1, 140.2, 131.5, 130.5, 124.1, 123.0, 115.2, 86.6, 82.9, 63.7, 62.5, 32.3, 28.1, 20.7 ; MS *m/z* : 362 (M⁺), 202 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₈H₂₂O₆N₂ : 362.1478, Found : 362.1454

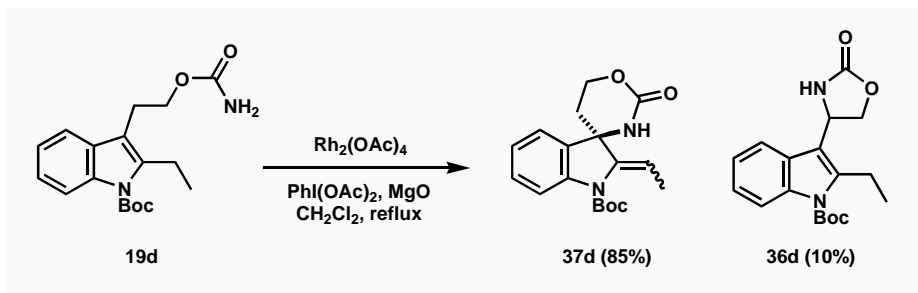
36b : IR (neat) : 3281, 2979, 2931, 1757, 1737, 1454, 1371 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.00 (br, 1H), 5.22 – 5.18 (m, 1H), 4.76 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 6.7, 8.5 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 159.4, 149.3, 136.2, 127.2, 125.2, 123.7, 123.0, 118.8, 118.6, 115.7, 84.3, 70.4, 49.6, 28.1 ; MS *m/z* : 302 (M⁺), 57 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₁₈O₄N₂ : 302.1267, Found : 302.1249



(3R)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-methylen-spiro[3H-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37c) (Table 2, entry 1) : To a solution of carbamate **19c** (5.00 g, 15.7 mmol) in CH₂Cl₂ (157 ml) at rt were added MgO (1.58 g, 39.3 mmol, 2.5 eq.), PhI(OAc)₂ (7.08 g, 22.0 mmol, 1.4 eq.) and Rh₂(OAc)₄ (347 mg, 0.785 mmol, 5 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 10 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37c** as a white amorphous solid (4.52 g, 14.3 mmol, 91%).

IR (neat) : 2979, 2933, 1788, 1716, 1654, 1604 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.64 (br, 1H), 5.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.64 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.2, 151.1, 150.6, 140.3, 132.0, 130.0, 124.0, 122.6, 116.0, 97.4, 83.4, 62.5, 62.2, 35.5, 28.3 ; MS *m/z* : 316 (M⁺), 57 (100 %) ; HRMS

Calcd. (EI) C₁₇H₂₀O₄N₂ : 316.3518, Found : 316.1402

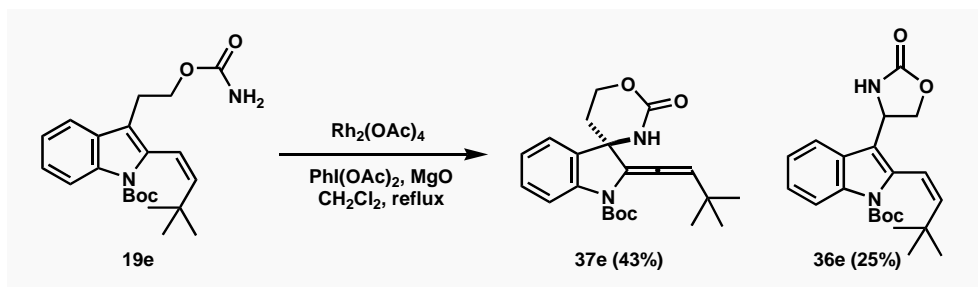


(2E/Z)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-ethyliden-spiro[3H-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37d) and

4-(1-tert-Butoxycarbonyl-2-ethyl-1H-indol-3-yl-oxazolidin-2-one (36d) (Table 1, entry 2) : To a solution of carbamate **19d** (105 mg, 0.316 mmol) in CH₂Cl₂ (3.2 ml) at rt were added MgO (31.8 mg, 0.79 mmol, 2.5 eq.), PhI(OAc)₂ (142 mg, 0.442 mmol, 1.4 eq.) and Rh₂(OAc)₄ (7.7 mg, 0.0158 mmol, 5 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 18 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **36d** as a colorless oil (10.7 mg, 0.0323 mmol, 10%) and cyclic carbamate **37d** as white a amorphous solid (87.9 mg, 0.267 mmol, 85%).

36d : IR (neat) : 3269, 2979, 2933, 1735, 1604 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 5.49 (br, 1H), 5.31 – 5.27 (m, 1H), 4.71 – 4.67 (m, 1H), 4.51 – 4.47 (m, 1H), 3.11 (dt, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 3.00 (dt, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 159.1, 149.9, 141.5, 136.2, 126.3, 124.1, 123.0, 118.6, 115.8, 113.4, 84.5, 69.7, 48.9, 28.2, 19.8, 15.8 ; MS *m/z* : 330 (M⁺), 57 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₈H₂₂O₄N₂ : 330.1580, Found : 330.1582

37d : IR (neat) : 3244, 2979, 2927, 1707 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.53H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.47H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.52 (q, *J* = 7.7 Hz, 0.53H), 5.66 (br, 0.53H), 5.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 0.47H) , 5.36 (br, 0.47H), 4.54 (dt, *J* = 16.0, 5.6 Hz, 0.53H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.31 (dt, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 0.47H), 2.53 – 2.45 (m, 0.53H), 1.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1.68H), 1.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1.41H), 1.62 (s, 4.77H), 1.58 (s, 4.23H) ; ¹³C-NMR (100 MHz ,CDCl₃) δ: 153.9, 153.5, 151.8, 150.8, 143.2, 141.5, 141.5, 140.0, 134.1, 133.3, 129.5, 129.4, 124.4, 123.5, 122.8, 122.0, 117.2, 116.5, 112.4, 111.7, 82.8, 82.4, 63.3, 62.7, 61.6, 60.3, 33.3, 33.1, 28.3, 28.1, 14.4, 11.7 ; MS *m/z* : 330 (M⁺), 57 (100 %) ; HRMS Calcd. (EI) C₁₈H₂₂O₄N₂ : 330.1580, Found : 330.1588



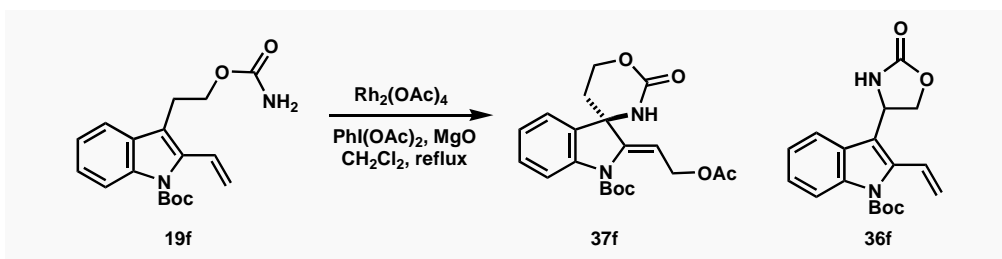
1-tert-Butoxycarbonyl-2-(3,3-dimethyl-but-1-enylidene)-spiro[3H-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37e) and

4-[1-tert-Butoxycarbonyl-2-tert-butylethynyl-1H-indol-3-yl-oxazolidin-2-one (36e) (Table 1, entry 3) : To a solution of carbamate **2c** (27 mg, 0.0699 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 ml) at rt were added MgO (8.5 mg, 0.210 mmol, 3.0 eq.), PhI(OAc)₂ (36 mg, 0.112 mmol, 1.6 eq.) and Rh₂(OAc)₄ (2.2 mg, 4.9 μmol, 7 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 7 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37e** as a white amorphous solid (11.2 mg, 0.0291 mmol, 43%) and cyclic carbamate **36e** as a white amorphous

solid (6.8 mg, 0.0177 mmol, 25%).

37e : IR (neat) : 3244, 3121, 2963, 1970, 1712, 1479, 1358 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ : 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 4.46 – 4.41 (m, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.16 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz , CDCl_3) δ : 189.6, 153.0, 150.4, 140.2, 132.0, 130.2, 123.5, 123.1, 118.5, 116.5, 115.8, 83.1, 63.0, 61.2, 35.5, 33.7, 29.6, 28.4 ; MS m/z : 384 (M^+), 224 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$: 384.2049, Found : 384.2051

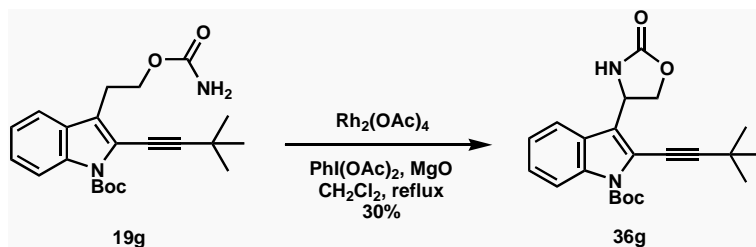
36e : IR (neat) : 3270, 2962, 1732, 1476, 1456, 1394, 1369, 1321 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3 , rotation isomer) δ : 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 0.5 H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 0.5 H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 6.26 (d, J = 12.4 Hz, 0.5 H), 6.16 (d, J = 12.4 Hz, 0.5 H), 5.83 (d, J = 12.4 Hz, 0.5 H), 5.81 (d, J = 12.4 Hz, 0.5 H), 5.50 (br, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 4.75 (m, 0.5 H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 4.45 – 4.41 (m, 0.5 H), 1.64 (s, 9H), 0.95 (s, 4.5 H), 0.89 (m, 4.5 H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz , CDCl_3 , rotation isomer) δ : 159.5, 159.1, 149.7, 146.1, 145.6, 136.2, 134.65, 134.59, 126.0, 125.8, 124.6, 124.5, 123.2, 123.1, 119.1, 118.9, 116.45, 116.38, 116.1, 115.78, 115.76, 115.5, 84.4, 69.6, 69.1, 49.7, 48.9, 34.5, 30.03, 29.97, 28.2, 28.1 ; MS m/z : 328 ($\text{M}^+ - 56$), 328 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$: 384.2049, Found : 384.2051



1-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-acetoxyethylidene)-spiro[3H-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37f) and **4-(1-tert-Butoxycarbonyl-2-vinyl-1H-indol-3-yl)oxazolidin-2-one (36f)** (Table 1, entry 4) : To a solution of carbamate **19f** (19.6 mg, 0.0593 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 ml) at rt were added MgO (6.0 mg, 0.148 mmol, 2.5 eq.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (27 mg, 0.0831 mmol, 1.4 eq.) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.3 mg, 3.0 μmol , 5 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 12 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by preparative TLC (1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37f** as a white amorphous solid (5.9 mg, 0.0178 mmol, 30%) and cyclic carbamate **36f** as a brown oil (5.1 mg, 0.0156 mmol, 26%). The ratio of **37f** and **36f** was determined by crude ^1H NMR.

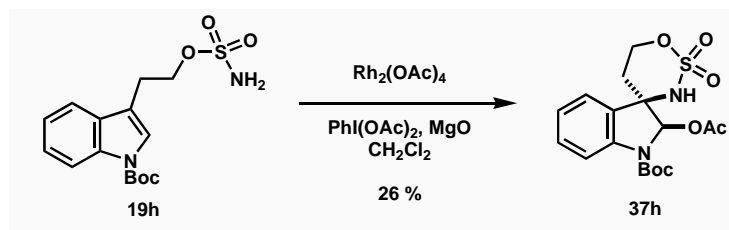
37f : IR (neat) : 3234, 3115, 2980, 2929, 1712, 1604, 1480, 1369, 1312 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ : 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.99 (br, 1H), 5.03 (dd, J = 7.6, 13.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 7.6, 13.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.63 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz , CDCl_3) δ : 171.0, 152.5, 151.2, 145.5, 139.9, 132.9, 130.0, 124.0, 123.0, 116.6, 110.7, 83.8, 63.1, 62.3, 59.2, 34.0, 28.4, 21.1 ; MS m/z : 388 (M^+), 57 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$: 388.1634, Found : 388.1641

36f : IR (neat) : 3297, 2924, 2852, 1735, 1456, 1371, 1321 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ : 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 11.2, 18.0 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 1.2, 11.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 8.2, 8.8 Hz, 1H), 5.23 (br, 1H), 5.18 (dd, J = 1.2, 18.0, 1H), 4.69 (dd, J = 8.8, 9.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.2, 9.0 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz , CDCl_3) δ : 159.0, 150.0, 137.7, 136.0, 128.6, 126.5, 125.2, 123.4, 119.7, 119.6, 115.9, 115.8, 84.9, 70.0, 49.2, 28.2 ; MS (FAB) m/z : 329 ($\text{M}^+ + 1$), 57 (100 %) ; HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2$: 329.1501 Found : 329.1501



4-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butylethynyl-1*H*-indol-3-yl)oxazolidin-2-one (36g**)** (Table 1, entry 5) : To a solution of carbamate **19g** (113 mg, 0.294 mmol) in CH_2Cl_2 (2.9 ml) at rt were added MgO (29.7 mg, 0.735 mmol, 2.5 eq.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (133 mg, 0.412 mmol, 1.4 eq.) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (6.5 mg, 14.7 μmol , 5 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 24 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt :hexane) to give cyclic carbamate **36g** as a white amorphous solid (34.1 mg, 0.0892 mmol, 30%).

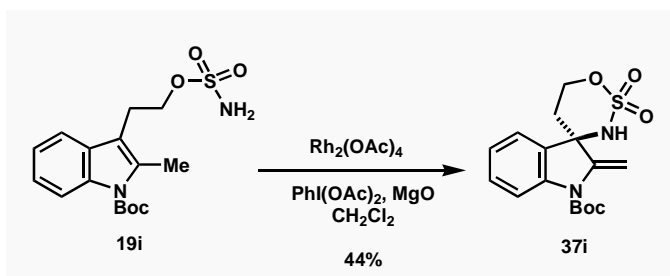
IR (neat) : 3324, 2974, 1977 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 5.43 (dd, $J = 7.6, 9.0$ Hz, 1H), 5.32 (br, 1H), 4.75 (dd, $J = 8.7, 9.0$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 7.6, 8.7$ Hz, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.39 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.1, 136.0, 125.8, 125.7, 123.4, 122.9, 120.1, 118.9, 115.8, 109.3, 84.8, 69.8, 69.5, 49.5, 30.7, 28.7, 28.3 ; MS m/z : 382 (M^+), 326 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$: 382.1893, Found : 382.1882



1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(methoxycarbonyloxy)-spiro[3*H*-indol-3,4'-[1',2',3']oxathiazinan]-2',2'-dione (37h**)**

(Scheme 40): To a solution of sulfamate ester **19h** (70 mg, 0.206 mmol) in CH_2Cl_2 (2.1 ml) at rt were added MgO (19 mg, 0.473 mmol, 2.3 eq.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (73 mg, 0.226 mmol, 1.1 eq.) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.8 mg, 4.1 μmol , 2 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at rt for 2 h. The mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt :hexane) to give cyclic sulfamate ester **37h** as a colorless oil (21 mg, 0.0527 mmol, 26%).

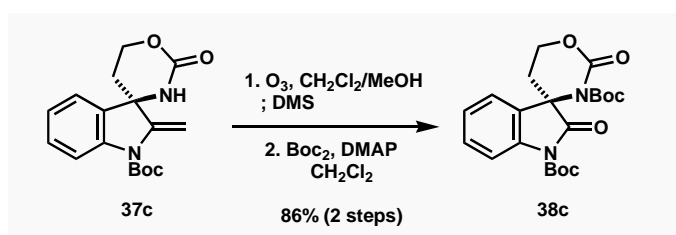
IR (neat) : 3267, 2980, 1763, 1718, 1605, 1483, 1389, 1308 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.97 (ddd, $J = 2.4, 12.0, 12.0$ Hz, 1H), 4.63 (ddd, $J = 2.4, 4.9, 12.0$ Hz, 1H), 2.31 (ddd, $J = 4.9, 12.0, 15.0$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05 – 2.01 (m, 1H), 1.56 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.9, 151.1, 139.9, 131.1, 130.8, 124.2, 123.1, 115.6, 83.3, 83.1, 69.8, 66.7, 32.5, 28.2, 20.9 ; MS m/z : 398 (M^+), 144 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 398.1148, Found : 3398.1150



1-tert-Butoxycarbonyl-2-methylen-spiro[3H-indol-3,4'-[1',2',3']oxathiazinan]-2',2'-dione (37i) (Scheme 40) : To a solution of sulfamate ester **19i** (50 mg, 0.141 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 ml) at rt were added MgO (13 mg, 0.324 mmol, 2.3 eq.), PhI(OAc)₂ (50 mg, 0.156 mmol, 1.1 eq.) and Rh₂(OAc)₄ (1.2 mg, 2.8 μmol, 2 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at rt for 2 h. The mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give cyclic sulfamate ester **37i** as a white amorphous solid (22 mg, 0.0624 mmol, 44%)

IR (neat) : 3272, 2979, 2930, 1715, 1480, 1355 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 7.82 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.87 (ddd, *J* = 4.3, 8.7, 11.6 Hz, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 5.1, 8.7, 15.0 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 4.5, 5.6, 15.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 151.0, 150.4, 140.3, 130.7, 130.2, 124.2, 124.1, 116.0, 97.6, 83.7, 68.3, 65.4, 34.5, 28.3 ; MS *m/z* : 352 (M⁺), 57 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₂₀O₅N₂S : 352.1093, Found : 352.1084

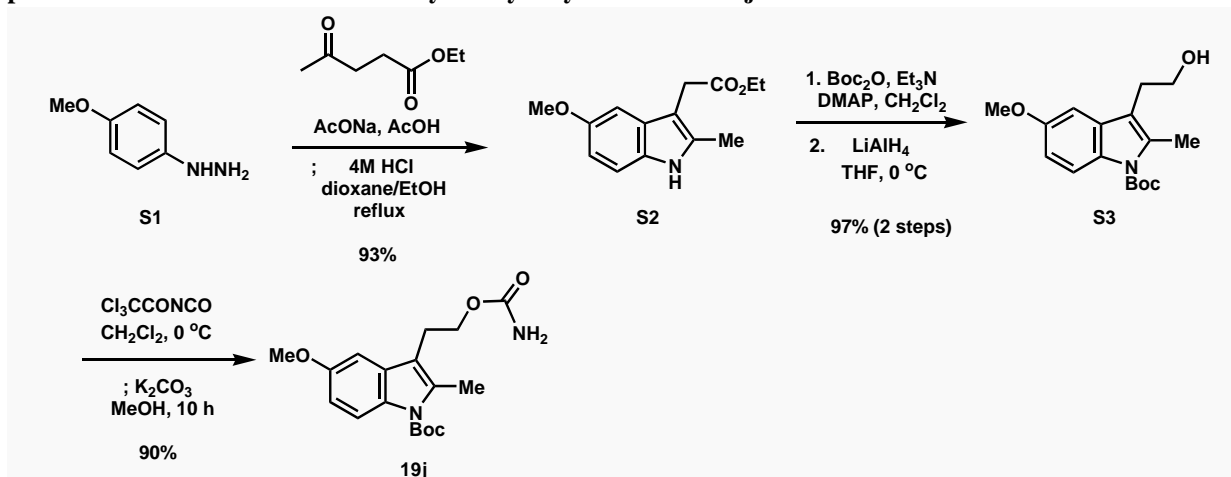
Synthesis of oxindole 38c



1,1'-Di-tert-butoxycarbonyl-spiro[2,3-dihydro-1H-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2,2'-dione (38c) (Scheme 44) : Cyclic carbamate **37c** (100 mg, 0.316 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂/MeOH (7.9/7.9 ml). The solution was cooled at –78 °C and ozone was introduced for 1 min and followed by argon gas for 5 min. To the mixture was added Me₂S (0.232 ml, 3.16 ml, 10 eq.), allowed to warm slowly at rt and stirred for overnight. The solution was concentrated *in vacuo*. To the crude mixture was added Boc₂O (0.109 ml, 0.474 mmol, 1.5 eq.) and DMAP (3.9 mg, 31.6 μmol, 10 mol%). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give amide **38c** as a white amorphous solid (114 mg, 0.272 mmol, 86%).

IR (neat) : 2980, 2924, 1793, 1733 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.6, 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.73 (ddd, *J* = 2.9, 5.0, 11.5 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 3.4, 5.8, 11.5 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 2.9, 5.8, 14.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 3.4, 9.0, 14.1 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.16 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 173.2, 149.3, 149.0, 148.8, 138.4, 130.0, 129.3, 125.1, 121.5, 115.6, 85.3, 85.0, 63.5, 61.7, 34.0, 28.0, 27.1 ; MS *m/z* : 418 (M⁺), 218 (100%) ; HRMS Calcd. C₂₁H₂₆O₇N₂ : 418.1740, Found : 418.1748

Preparation of 5 or 6-substituted-2-methylindolylethyl carbamate 19j ~ 19n



Ethyl 2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetate (S2)⁹⁰: A mixture of 4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride **S1** (5.00 g, 28.7 mmol), ethyl levulinate (4.06 ml, 28.7 mmol, 1.0 eq.), and sodium acetate (2.35 g, 28.7 mmol) in AcOH (41 ml) was heated at reflux for 3 h. The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in EtOH (24 ml). A solution of HCl in dioxane (4.0 M solution, 15 ml) was added. The mixture was heated at reflux for 10 h. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was dissolved in AcOEt. The resultant solution was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give indole **S2** as a yellow oil (6.62 g, 26.8 mmol, 93%).

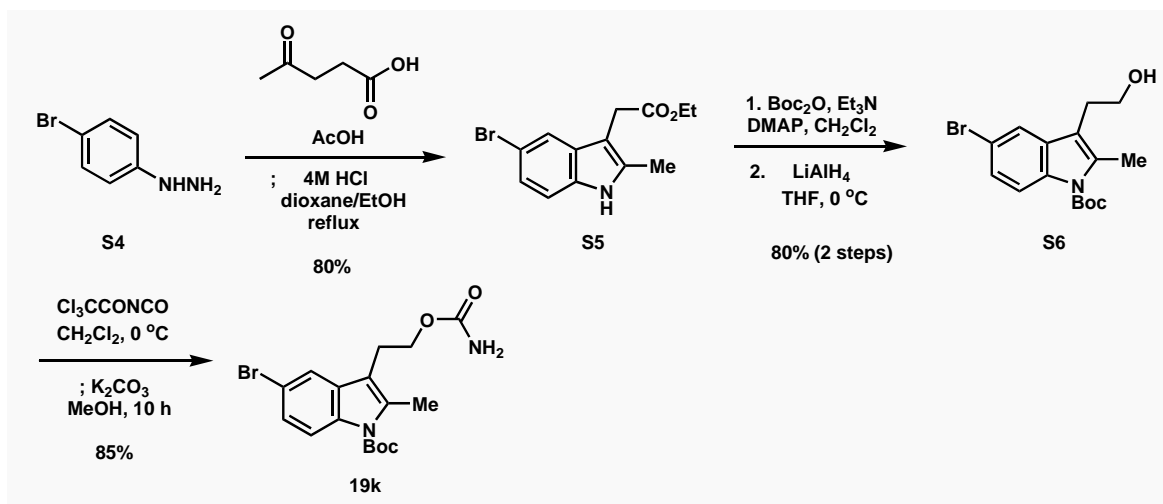
IR (neat) : 3398, 2982, 2938, 2830, 1729, 1628, 1593, 1486, 1455, 1303 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (br, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.2, 153.9, 133.6, 130.2, 128.8, 111.0, 110.7, 104.1, 100.3, 60.6, 55.8, 30.4, 14.1, 11.4 ; MS *m/z* : 247 (M⁺), 174 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₄H₁₇O₃N : 247.1208, Found : 247.12084

2-(1-tert-Butoxycarbonyl-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethanol (S3) : To a solution of indole **S2** (2.55 g, 10.3 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) at rt were added Et₃N (4.30 ml, 30.9 mmol, 3.0 eq.), Boc₂O (2.70 g, 15.5 mmol, 1.5 eq.), and DMAP (126 mg, 0.103 mmol, 10 mol%). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to provide a Boc-protected product that was used in the next reaction without further purification. To a solution of crude ester in THF (50 ml) at 0 °C was added LiAlH₄ (587 mg, 15.5 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction was quenched with H₂O. And the resultant mixture was filtered through a Celite pad and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give alcohol **S3** as a yellow oil (3.04 g, 0.995 mmol, 97% for 2 steps).

IR (neat) : 3430, 2977, 2934, 1725, 1607, 1478, 1458, 1375, 1330 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.66 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.7, 150.5, 135.2, 130.7, 130.4, 116.1, 114.2, 111.4, 100.9, 83.3, 62.1, 55.6, 28.2, 27.5, 14.0 ; MS *m/z* : 305 (M⁺), 174 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₂₃O₄N : 305.1627, Found : 305.1649

1-tert-Butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indole (19j) : To a solution of alcohol **S3** (2.12 g, 6.95 mmol) in CH₂Cl₂ (35 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (0.99 ml, 8.34 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (35 ml) and K₂CO₃ (192 mg, 1.39 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 3 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by recrystallization from CHCl₃/hexane to give carbamate **19j** as a white solid (2.18 g, 6.25 mmol, 90%).

mp: 167 – 169 °C ; IR (neat) : 3411, 3321, 3269, 3209, 2980, 2956, 2936, 2828, 1725, 1682, 1613, 1478, 1448, 1380, 1370, 1343, 1315 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.67 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156.8, 155.8, 150.6, 135.2, 130.7, 130.3, 116.2, 113.8, 111.5, 100.8, 83.4, 64.3, 55.7, 28.3, 24.0, 14.0 ; MS *m/z* : 348 (M⁺), 174 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₈H₂₄O₅N₂ : 348.1685, Found : 348.1681



Ethyl 2-(5-Bromo-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetate (S5) ⁹¹: A mixture of 4-bromophenylhydrazine hydrochloride **S4** (3.00 g, 13.4 mmol) and ethyl levulinate (2.00 ml, 13.4 mmol, 1.0 eq.) in AcOH (13.4 ml) was heated at reflux for 21 h. The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in EtOH (13.4 ml). A solution of HCl in dioxane (4.0 M solution, 4.0 ml) was added. The mixture was heated at reflux for 4.5 h. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was dissolved in AcOEt. The resultant solution was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 AcOEt:hexane) to give indole **S5** as a yellow oil (3.18 g, 10.7 mmol, 80%).

IR (neat) : 3361, 2981, 2920, 1722, 1577, 1470, 1306 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.05 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 171.9, 134.2, 133.7, 130.2, 123.8, 120.6, 122.7, 111.7, 104.2, 60.8, 30.2, 14.2, 11.6 ; MS *m/z* : 297 (M⁺+2), 295 (M⁺), 222 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₃H₁₄O₂N⁷⁹Br : 295.0208, Found : 295.0199

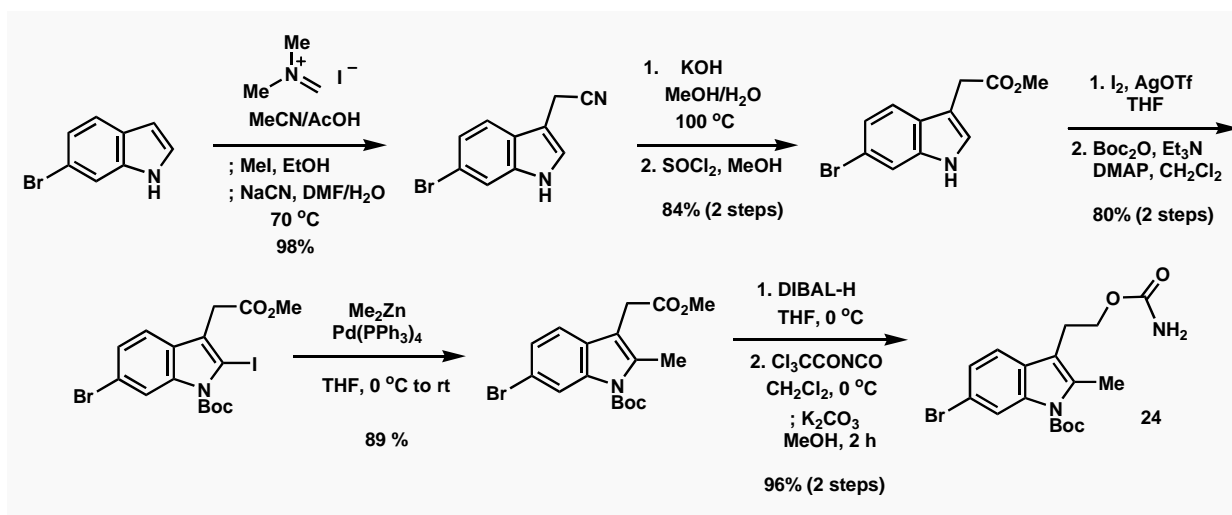
5-Bromo-2-(1-tert-butoxycarbonyl-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethanol (S6) : To a solution of indole **S5** (1.65 g, 5.57 mmol) in CH₂Cl₂ (28 ml) at rt were added Et₃N (2.34 ml, 16.7 mmol, 3.0 eq.), Boc₂O (1.92 ml, 8.36 mmol, 1.5 eq.), and DMAP (68 mg, 0.557 mmol, 10 mol%). After the reaction mixture was stirred for 10 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to provide a Boc-protected product that was used in the next reaction without further purification. To a solution of crude ester in THF (28 ml) at 0 °C was added LiAlH₄ (254 mg, 6.69 mmol, 1.2 eq.). After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction was quenched with H₂O. And the resultant mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give alcohol **S6** as a yellow amorphous solid (1.57 g, 4.44 mmol, 80% for 2 steps).

IR (neat) : 3389, 2979, 2933, 2877, 1734, 1606, 1590, 1459, 1370, 1353, 1317 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.66 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 150.2, 135.7, 134.5, 131.7, 126.0, 120.3, 116.3, 115.7, 113.9, 84.0, 62.0, 28.1, 27.3, 14.0 ; MS *m/z* : 355, (M⁺+2), 353 (M⁺), 297 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₂₀O₃N⁷⁹Br : 353.0627, Found : 353.0624

5-Bromo-1-tert-butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-2-methyl-1H-indole (19k) : To a solution of alcohol **S6** (1.55 g, 4.38 mmol) in CH₂Cl₂ (22 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (0.63 ml, 5.26 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (22 ml) and K₂CO₃ (121 mg, 0.877 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 3 h.

Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by recrystallization from CHCl₃/hexane to give carbamate **19k** as a white solid (1.48 g, 3.73 mmol, 85%).

mp: 161 – 162 °C ; IR (neat) : 3422, 3325, 3268, 2979, 2955, 1740, 1686, 1454, 1371, 1344, 1311 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 4.65 (br, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.67 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156.6, 150.3, 135.8, 134.5, 131.7, 126.1, 120.4, 116.9, 115.8, 113.5, 84.1, 64.3, 28.2, 23.8, 14.0 ; MS *m/z* : 398 (M⁺+2), 396 (M⁺), 222 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₂₁O₄N₂Br : 396.0685, Found : 396.0695



6-Bromo-3-indoleacetonitrile (S8) : Eschenmoser's salt (446 mg, 2.41 mmol, 1.2 eq.) was added to a solution of 6-bromoindole **S7** (394 mg, 2.01 mmol) in MeCN/AcOH (9/1 ml) and the mixture was stirred at rt. After 3 h, the solution was brought to pH>9 by addition of 10% KOH solution and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give the crude gramine as a yellowish solid. Methyl iodide (0.25 ml, 4.02 mmol, 2.0 eq.) was added to a solution of the gramine in EtOH (10 ml) and the mixture was stirred at rt for 18 h. Concentration *in vacuo* gave the crude ammonium salt as a yellow solid. To a solution of this crude salt in DMF (10 ml) was added a solution of NaCN (492 mg, 10.0 mmol, 5.0 eq.) in water (2.0 ml) and the mixture was heated at 70 °C for 4 h. After cooling to rt, the mixture was diluted with Et₂O, washed with water and brine, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give indole **S8** as a yellow solid (461 mg, 1.96 mmol, 98%).

IR (neat) : 3853, 2253, 1614, 1547, 1456, 1410, 1339 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.78 (s, 2H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 137.0 (136.9), 124.8 (124.8), 123.4 (123.5, 123.2), 119.2 (119.2), 118.0 (117.8), 116.4 (116.4), 114.4 (114.4), 104.7 (104.9), 14.2 (14.2) [Reported ¹³C-NMR data⁹⁴ was presented in the parenthesis. The one peak corresponding to that of reported data (123.5 or 123.2) was not observed.] ; MS *m/z* : 236 (M⁺+2), 234.0 (M⁺), 234.0 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₀H₇N₂⁷⁹Br : 233.9793, Found : 233.9789

Methyl 6-Bromo-3-indoleacetate (S9) ^{33b} : To a solution of nitrile **S8** (334 mg, 1.42 mmol) in MeOH (1.7 ml) was added a solution of KOH (646 mg, 11.5 mmol, 8.1 eq.) in H₂O (5.7 ml) and the mixture was heated at 100 °C for 2 h. The reaction was diluted with water (5.7 ml), cooled to 0 °C, and acidified (pH~1) with 6*N* HCl solution. The precipitate formed was filtered, washed twice with water, and dried under high vacuum to give the crude indoleacetic acid as a white

solid. A solution of HCl in MeOH was prepared by adding SOCl₂ (0.104 ml, 1.42 mmol) dropwise to anhydrous MeOH (4 ml) at 0 °C. This solution was added to a solution of crude indoleacetic acid in MeOH (6.0 ml) at 0 °C. The mixture was allowed to reach rt and stirred for 2 h. The resulting solution was neutralized with solid NaHCO₃ (239 mg, 2.84 mmol, 2.0 eq.). Then, AcOEt was added and the resultant solution was washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give ester **S9** as a yellow solid (319 mg, 1.19 mmol, 84% for 2 steps).

IR (neat) : 3413, 2951, 1727, 1616, 1455, 1437, 1333 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.20 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 172.5, 136.8, 126.1, 123.8, 122.9, 120.0, 115.7, 114.1, 108.4, 52.0, 30.9 ; MS *m/z* : 269 (M⁺+2), 267 (M⁺), 208 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₁H₁₀NO₂⁷⁹Br : 266.9895, Found : 266.9894

Methyl 6-Bromo-2-iodo-3-indoleacetate (S10) : To a solution of indole **S9** (385 mg, 1.44 mmol) and AgOTf (443 mg, 1.72 mmol, 1.2 eq.) in THF (4.9 ml) was added a solution of iodine (364 mmol, 1.44 mmol, 1.0 eq.) in THF (2.1 ml). The mixture was stirred for 10 min. The reaction was quenched with saturated Na₂S₂O₃ solution. And the resultant solution was extracted with AcOEt and the organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give the crude iodoindole that was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude 2-iodoindole in CH₂Cl₂ (7.0 ml) were added Et₃N (0.603 ml, 4.31 mmol, 3.0 eq.), Boc₂O (0.495 ml, 2.15 mmol, 1.5 eq.), and DMAP (18 mg, 0.144 mmol, 10 mol%) and the resultant solution was stirred at rt for 20 min. The reaction mixture was diluted with AcOEt, washed with water, and brine and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:6 AcOEt:hexane) to give Boc-indole **S10** as a yellow solid (569 mg, 1.15 mmol, 80% for 2 steps).

IR (neat) : 2980, 2951, 1739, 1346 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.32 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.72 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 170.4, 148.8, 138.5, 128.3, 126.2, 122.8, 119.4, 118.9, 118.6, 86.0, 81.4, 52.3, 34.0, 28.3 ; MS *m/z* : 495 (M⁺+2), 493 (M⁺), 393 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₁₇O₄N⁷⁹BrI : 492.9386, Found : 492.9373

Methyl (6-Bromo-1-*tert*-butoxycarbonyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetate (S11) : To a solution of indole **S10** (60 mg, 0.122 mmol) in THF (1.2 ml) at 0 °C were added Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0.0122 mmol, 10 mol%) and Me₂Zn (1.0 M in hexane, 0.37 ml, 0.366 mmol, 3.0 eq.). After the reaction mixture was stirred for 2.5 h at rt, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution. The resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:10 to 1:8 AcOEt:hexane) to give indole **S11** as a brown oil (41.5 mg, 0.109 mmol, 89%).

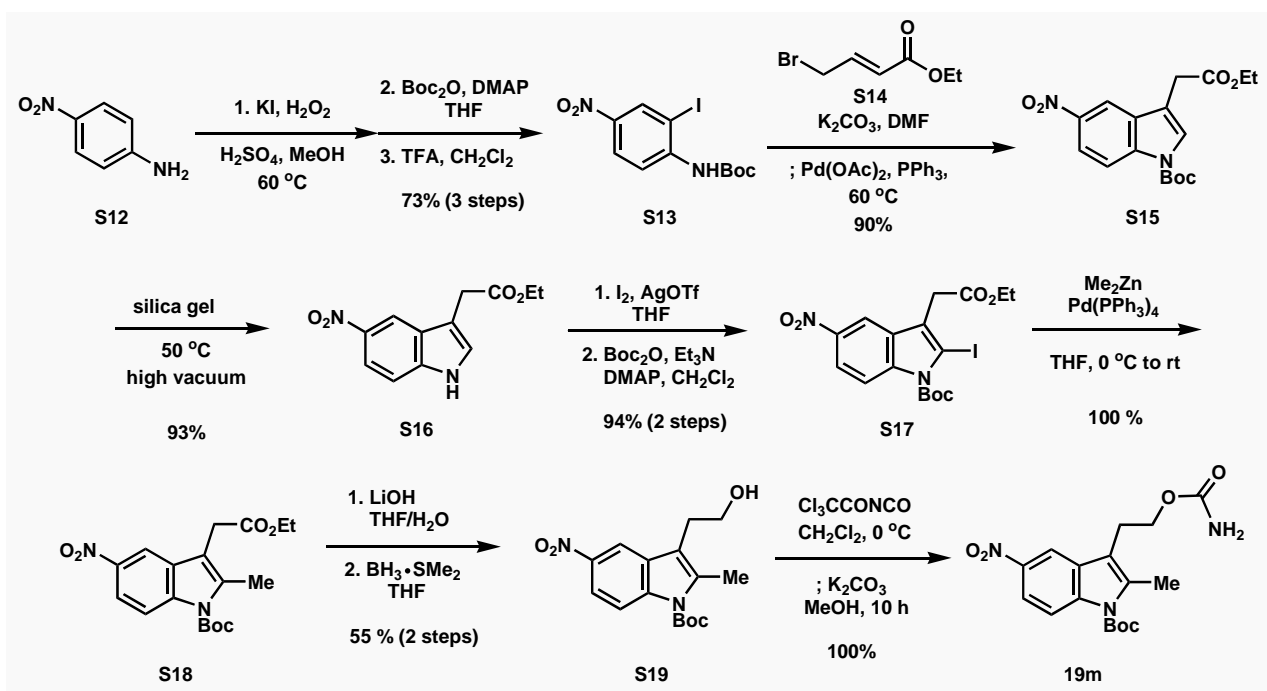
IR (neat) : 2979, 2952, 2933, 1737, 1457, 1429, 1370, 1352, 1315 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.31 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.68 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 171.3, 150.2, 136.3, 135.7, 128.4, 125.8, 118.9, 118.7, 117.2, 111.1, 84.3, 52.1, 29.9, 28.2, 14.1 ; MS *m/z* : 383 (M⁺+2), 381 (M⁺), 325 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₂₀O₄N⁷⁹Br : 381.0576, Found : 381.0571

6-Bromo-1-*tert*-butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indole (19l) : To a solution of ester **S11** (41.4 mg, 0.108 mmol) in THF (1.0 ml) at 0 °C was added DIBAL-H (1.0 M in toluene, 0.27 ml, 0.271 mmol, 2.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 5 min, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution and MeOH. The resultant solution was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to

provide an alcohol product that was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude alcohol in CH_2Cl_2 (1.0 ml) at 0°C was added trichloroacetyl isocyanate (15 μl , 0.130 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (1.0 ml) and K_2CO_3 (3.0 mg, 0.0217 mmol, 0.2 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 3 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give carbamate **19l** as a white amorphous solid (41.3 mg, 0.104 mmol, 96% for 2 steps).

IR (neat) : 3477, 3357, 2978, 2931, 1735, 1719, 1709, 1604, 1459, 1426, 1355, 1315 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (s, 1H), 7.320 (s, 1H), 7.317 (s, 1H), 4.68 (br, 2H), 4.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.68 (s, 9H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.7, 150.2, 136.4, 135.0, 128.7, 125.6, 118.72, 118.65, 117.0, 113.9, 84.2, 64.2, 28.2, 28.9, 13.9; MS m/z : 398 ($\text{M}^+ + 2$), 396 (M^+), 297 (100%); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2^{79}\text{Br}$: 396.0685, Found: 396.0698



2-Iodo-4-nitro-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)aniline (S13): conc. H_2SO_4 (4.1 ml, 76.0 mmol, 1.5 eq.) was dissolved in MeOH (100 ml). *p*-Nitroaniline **S12** (7.00 g, 50.7 mmol) and KI (8.41 g, 50.7 mmol, 1.0 eq.) were added in the solution. Finally, 30% H_2O_2 (10.4 ml, 101 mmol, 2.0 eq.) was added and stirred. After the reaction was stirred at 60°C for 5 h, the reaction mixture was dissolved in CH_2Cl_2 , organic phase was washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution, water and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to give the crude iodide (12.7 g), which was used in the next step without further purification.

A solution of the crude aniline, Boc_2O (26.5 mmol, 115 mmol, 2.4 eq.), and DMAP (588 mg, 48.1 mmol, 10 mol%) in THF (241 ml) was stirred at rt for 13.5 h. The solvent was removed *in vacuo* to give the crude *N,N*-diBoc product, which was used in the next step without further purification.

To a solution of the crude *N,N*-diBoc product in CH_2Cl_2 (241 ml) was added TFA (5.56 ml, 72.2 mmol, 1.5 eq.). After being stirred for 8 h, Et_3N (20.2 ml, 144 mmol, 3.0 eq.) was added and the mixture was concentrated *in vacuo*. The resultant solid was dissolved with AcOEt and the resultant solution was washed with water and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by recrystallization from hexane to give Boc-aniline **S13** (12.8 g, 35.2 mmol, 73% for 3 steps).

IR (neat) : 3385, 3078, 1731, 1580, 1526, 1498, 1450, 1343 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ : 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.19 (br, 1H), 1.56 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz , CDCl_3) δ : 151.6, 144.6, 142.6, 134.4, 124.9, 117.6, 85.8, 82.6, 28.1 ; MS m/z : 364 (M^+), 57 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}$: 363.9920, Found : 363.98940

Ethyl (5-Nitro-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-indolyl)acetate (S15) : To a stirred mixture of iodo aniline **S13** (6.77 g, 18.6 mmol) and K_2CO_3 (10.3 g, 74.4 mmol, 4.0 eq.) in DMF (37 ml) was added ethyl 4-bromocrotonate **S14** (3.84 ml, 27.9 mmol, 1.5 eq.) in one portion. The mixture was stirred for 1.5 h at rt, PPh_3 (488 mg, 1.86 mmol, 10 mol%) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (209 mg, 0.930 mmol, 5 mol%) were added. After stirring for another 30 min. at rt, the mixture was heated to 60 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 20 h, the mixture allowed to reach rt before dissolving with Et_2O . The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:8 to 1:4 AcOEt :hexane) to give indole **S15** as a brown solid (5.84 g, 16.8 mmol, 90%).

IR (neat) : 2981, 2937, 1739, 1523, 1448, 1383, 1340 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ : 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.2, 7.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.68 (s, 9H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz , CDCl_3) δ : 170.4, 148.7, 143.6, 138.6, 130.0, 127.3, 119.8, 115.7, 115.4, 114.1, 85.1, 61.3, 30.8, 28.1, 14.1 ; MS m/z : 348 (M^+), 57 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2$: 348.1321, Found : 348.1306

Ethyl (5-Nitro-1*H*-3-indolyl)acetate (S16) ⁹² : A solution of *N*-Boc indole **S15** (5.18 g, 14.9 mmol) in CH_2Cl_2 was evaporated with silica gel (40 g). This gel was then evacuated (1 mmHg) at 60 $^\circ\text{C}$ using vacuum pump with protection from light for 8 h. Purification was achieved on a short gel column to give the NH-indole **S16** as a yellow solid (3.42 g, 13.8 mmol, 93%)

IR (neat) : 3380, 2989, 1721, 1513, 1466, 1420, 1325 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ : 8.60 (br, 2H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz , CDCl_3) δ : 171.7, 141.7, 139.1, 126.7, 126.4, 117.7, 116.4, 111.2, 111.0, 61.2, 31.0, 14.2 ; MS m/z : 248.0 (M^+), 175.0 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2$: 248.0797, Found : 248.0791

Ethyl (1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-iodo-5-nitro-1*H*-indol-3-yl)acetate (S17) : To a solution of indole **S16** (2.08 g, 8.37 mmol) and AgOTf (2.58 g, 10.0 mmol, 1.2 equiv.) in THF (30 ml) was added dropwise a solution of iodine (2.13 g, 8.37 mmol, 1.0 equiv.) in THF (12 ml). The reaction was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and the resulting mixture was extracted with AcOEt . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to give corresponding iodine, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude indole in CH_2Cl_2 (42 ml) at rt were added Et_3N (3.5 ml, 25.1 mmol, 3.0 eq.), Boc_2O (2.9 ml, 12.6 mmol, 1.5 eq.), and DMAP (102 mg, 0.837 mmol, 10 mol%). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:8 AcOEt :hexane) to give alkene **S17** as yellow solid (3.75 g, 7.91 mmol, 94% for 2 steps).

mp : 141 – 142 $^\circ\text{C}$ (AcOEt /Hexane, plate) ; IR (neat) : 2981, 2932, 2904, 1737, 1723, 1517, 1445, 1369, 1340, 1320 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.74 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.5, 148.4, 143.6, 140.9, 129.3, 123.8, 119.5, 115.8, 114.7, 86.9, 84.5, 61.4, 34.1, 28.2, 14.2 ; MS m/z : 474 (M^+), 302 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_2$: 474.0288, Found : 474.0277

Ethyl (1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-methyl-5-nitro-1*H*-indol-3-yl)acetate (S18) : To a solution of indole **S17** (599 mg, 1.26 mmol) in THF (13 ml) at 0 °C were added Pd(PPh₃)₄ (146 mg, 0.126 mmol, 10 mol%) and Me₂Zn (1.0 M in hexane, 3.8 ml, 3.79 mmol, 3.0 eq.). After the reaction mixture was stirred for 6 h at rt, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution. The resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:8 to 1:6 AcOEt:hexane) to give indole **S18** as yellow amorphous solid (458 mg, 1.26 mmol, 100%).

IR (neat) : 2981, 2935, 1737, 1521, 1459, 1371, 1330 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.70 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 170.4, 149.8, 143.6, 138.9, 138.4, 129.5, 118.8, 115.5, 114.2, 112.1, 85.2, 61.2, 30.0, 28.2, 14.3, 14.1 ; MS *m/z* : 362 (M⁺), 189 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₈H₂₂O₆N₂ : 362.1478, Found : 362.1459

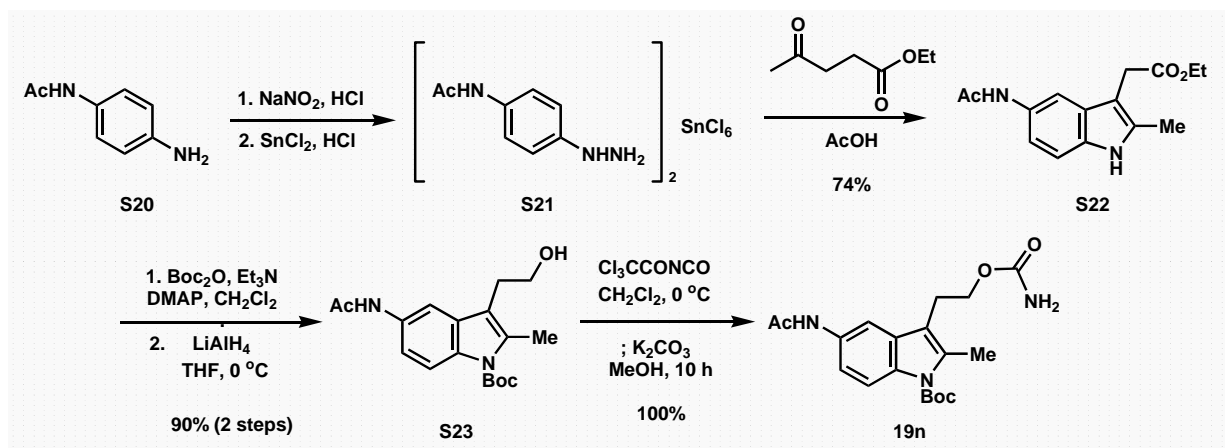
2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-5-nitro-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethanol (S19) : To a solution of ester **S18** (29.4 mg, 0.0811 mmol) in THF/H₂O (1.0/0.2 ml) was added LiOH·H₂O (10 mg, 0.243 mmol, 3 eq.). After the reaction was stirred for 1 h, LiOH·H₂O (24 mg, 0.563 mmol, 7 eq.) was added. After the reaction was stirred for 2 h, the reaction was quenched with 10% HCl solution and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give corresponding carboxylic acid, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude carboxylic acid in THF (1.0 ml) was added BH₃·SMe₂ (2.0 M in Et₂O, 41 μl, 0.0811 mmol, 1.0 eq.) at 0 °C. After the reaction was stirred for 1 h at rt, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give alcohol **S19** as a yellow solid (14.3 mg, 0.0446 mmol, 55%). An analytical sample was obtained by recrystallization from AcOEt/hexane.

mp : 88 – 89 °C (needle) : IR (neat) : 3242, 2977, 2935, 1740, 1515, 1462, 1373, 1325 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.70 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 149.9, 143.5, 139.1, 137.8, 129.7, 118.7, 115.48, 115.45, 114.0, 85.1, 62.2, 28.2, 27.4, 14.2 ; MS *m/z* : 320 (M⁺), 264 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₂₀O₅N₂ : 320.1372, Found : 320.1359

1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-5-nitro-2-methyl-1*H*-indole (19m) : To a solution of alcohol **S19** (126 mg, 0.393 mmol) in CH₂Cl₂ (3.9 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (56 μl, 0.472 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (3.9 ml) and K₂CO₃ (11 mg, 0.0787 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 3 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give carbamate **19m** as a yellow solid (143 mg, 0.393 mmol, 100%).

mp : 154 – 155 °C (CHCl₃/Hexane, powder) ; IR (neat) : 3450, 3393, 3192, 2980, 2936, 1735, 1520, 1462, 1371, 1332 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 4.68 (br, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.70 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 156.5, 149.9, 143.5, 139.0, 137.7, 129.9, 118.6, 115.5, 115.2, 114.1, 85.1, 64.3, 28.2, 23.8, 14.1 ; MS *m/z* : 363 (M⁺), 202 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₂₁O₆N₃ : 363.1430, Found : 363.1427



[4-(Acetylamino)phenyl]hydrazine Hexachlorostannane (S21) : To a vigorously stirred solution of aniline **S20** (10.0 g, 66.6 mmol) in conc. HCl/H₂O (22/44 ml) was added a solution of NaNO₂ (4.59 g, 66.6 mmol, 1.0 eq.) in H₂O (33 ml) dropwise at 0 °C. Then, to the resultant solution was added a solution of SnCl₂ (63.1 g, 333 mmol, 5.0 eq.) in conc. HCl (33 ml) dropwise. After the mixture was stirred for 30 min, the precipitated solid was filtered off, and dried in a vacuum desiccators. The product was used without further purification.

Ethyl [5-(Acetylamino)-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetate (S22) ⁹³ : A mixture of salt **S21** (1.76 g, 2.67 mmol) and ethyl levulinate (0.378 ml, 2.67 mmol, 1.0 eq.) in AcOH (5.3 ml) was stirred at reflux for 2 h. The reaction mixture was poured into water, extracted with AcOEt, the organic layer was washed with saturated NaHCO₃ solution and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (4:1 to 8:1 AcOEt:hexane) to give indole **S22** as a yellow oil (541 g, 1.97 mmol, 74% for 2 steps).

IR (neat) : 3349, 3276, 3105, 1715, 1650, 1588, 1561, 1481, 1370, 1329 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.7 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 171.5, 167.4, 133.9, 131.7, 131.1, 127.9, 113.9, 110.1, 108.3, 103.3, 60.0, 29.8, 23.8, 14.1, 11.3 ; MS *m/z* : 274.1 (M⁺), 201.0 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₅H₁₈O₃N₂ : 274.1317, Found : 274.13174

2-(5-Acetylamino-1-tert-butoxycarbonyl-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethanol (S23) : To a solution of indole **S22** (4.24 g, 15.4 mmol) in CH₂Cl₂ (77 ml) at rt were added Et₃N (4.76 ml, 34.0 mmol, 2.2 eq.), Boc₂O (3.90 ml, 17.0 mmol, 1.1 eq.), and DMAP (189 mg, 1.54 mmol, 10 mol%). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to provide a Boc-protected product that was used in the next reaction without further purification.

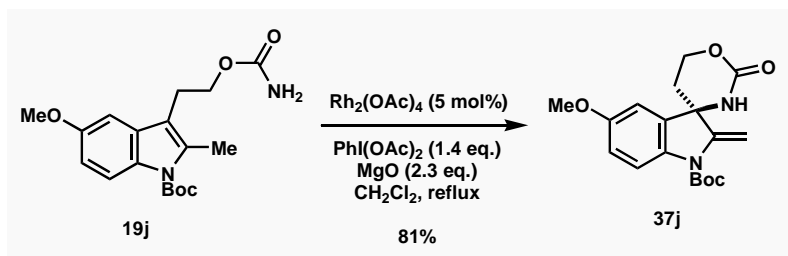
To a solution of crude ester in THF (77 ml) at 0 °C was added LiAlH₄ (878 mg, 23.1 mmol, 1.5eq.). After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction was quenched with H₂O. And the resultant mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:0 AcOEt:hexane) to give alcohol **S23** as a yellow oil (4.61 g, 13.9 mmol, 90% for 2 steps).

IR (neat) : 3300, 2978, 2932, 1729, 1666, 1555, 1477, 1371, 1334 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (br, 1H), 7.18 (dd, *J* = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.66 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.4, 150.4, 135.3, 132.9, 132.6, 130.2, 116.3, 115.6, 114.6, 109.4, 83.6, 62.2, 28.3, 27.6, 24.5, 14.1 ; MS *m/z* : 332 (M⁺), 201 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₈H₂₄O₄N₂ : 332.1736, Found : 332.1736

5-Acetylamino-1-*tert*-butoxycarbonyl-3-(2-carbamoyloxyethyl)-2-methyl-1*H*-indole (19n) : To a solution of alcohol **S23** (1.24 g, 3.72 mmol) in CH₂Cl₂ (19 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (0.53 ml, 4.46 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (19 ml) and K₂CO₃ (103 mg, 0.743 mmol, 0.20 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 10 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 to 2:1 AcOEt:hexane) to give carbamate **19n** as colorless amorphous solid (1.40 g, 3.72 mmol, 100%).

IR (neat) : 3318, 3202, 2932, 1730, 1667, 1605, 1550, 1478, 1334 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (br, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.67 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.7, 157.2, 150.5, 134.8, 132.7, 132.3, 130.7, 116.4, 115.4, 115.3, 111.6, 83.6, 65.0, 28.2, 24.3, 23.9, 13.8 ; MS *m/z* : 375 (M⁺), 201 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₉H₂₅O₅N₃ : 375.1794, Found : 375.1794

Typical procedure for the Rh(II)-catalyzed aza-spiroannulation with 5- or 6-substituted 2-methyl indolyethyl carbamates 19j ~ 19n



1-*tert*-Butoxycarbonyl-5-methoxy-2-methylen-spiro[3*H*-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37j) (Table 2, entry 2) :

To a solution of carbamate **19j** (70 mg, 2.01 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 ml) at rt were added MgO (19 mg, 0.462 mmol, 2.3 eq.), PhI(OAc)₂ (91 mg, 0.281 mmol, 1.4 eq.) and Rh₂(OAc)₄ (4.4 mg, 10 μmol, 5 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 9 h. The mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37j** as a white amorphous solid (56.2 mg, 0.162 mmol, 81%).

IR (neat) : 3330, 3254, 2978, 2933, 1711, 1491, 1349 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.66 (br, 1H), 4.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.63 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156.6, 153.2, 151.1, 150.8, 133.7, 133.2, 116.8, 115.2, 108.2, 97.3, 83.1, 62.6, 62.2, 55.8, 35.4, 28.3 ; MS *m/z* : 346 (M⁺), 290 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₈H₂₂O₅N₂ : 346.1529, Found : 346.1531

5-Bromo-1-*tert*-butoxycarbonyl-2-methylen-spiro[3*H*-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37k) (Table 2, entry 3) :

carbamate **19k** (70 mg, 0.176 mmol) cyclic carbamate **37k** (57.8 mg, 83%)

Reaction time : 22 h

Purification: column chromatography (1:4 to 1:1 AcOEt:hexane)

IR (neat) : 3241, 3123, 2979, 2931, 1712, 1472, 1415, 1369, 1338, 1308 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 6.00 (br, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 2.10 – 2.07 (m, 2H), 1.63 (s, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.1, 150.8, 150.1, 139.4, 134.2, 132.8, 125.8, 117.5, 116.5, 97.7, 83.8, 62.2, 62.0, 35.5, 28.2 ; MS *m/z* : 396 (M⁺+2), 394 (M⁺), 57 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₁₉O₄N₂⁷⁹Br : 394.0528, Found : 394.0528

6-Bromo-1-*tert*-butoxycarbonyl-2-methylen-spiro[3*H*-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37l) (Table 2, entry 4) : carbamate **19l** (34.5 mg, 0.0868 mmol) cyclic carbamate **37l** (29.4 mg, 86%)

Reaction time : 23 h

Purification: column chromatography (1:4 to 1:1 AcOEt:hexane)

IR (neat) : 3257, 3127, 2978, 2930, 1712, 1476, 1353 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.74 (br, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 2.08 – 2.04 (m, 2H), 1.64 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.08, 153.07, 150.7, 150.2, 141.4, 131.0, 126.9, 123.8, 119.5, 97.9, 84.1, 62.2, 62.1, 35.5, 28.2 ; MS m/z : 396 ($\text{M}^+ + 2$), 394 (M^+), 57 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2^{79}\text{Br}$: 394.0528, Found : 394.05282

1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-methylen-5-nitro-spiro[3*H*-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37m) (Table 2, entry 5) :

The reaction was carried out according to the procedure described above from carbamate **19m** (20.8 mg, 0.0572 mmol) to give acetate **37m'**, which was used in the next reaction without further purification.

A solution of crude acetate **37m'** in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 ml) was stirred under reflux for 2 h. The solvent of the resulting mixture was evaporated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37m** as a white solid (15.1 mg, 0.0419 mmol, 73% for 2 steps). An analytical sample was obtained by recrystallization from CHCl_3 /hexane.

mp : 195 – 198 $^\circ\text{C}$ (dec., stick) : IR (neat) : 3205, 3094, 2930, 1702, 1609, 1520, 1416, 1330, 1313 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (dd, $J = 2.0, 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 2.15 – 2.12 (m, 2H), 1.66 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.4, 150.07, 150.05, 145.4, 144.1, 133.5, 126.5, 118.6, 116.0, 99.0, 85.1, 62.1, 61.9, 35.7, 28.2 ; MS m/z : 361 (M^+), 57 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_3$: 361.1274, Found : 361.1274

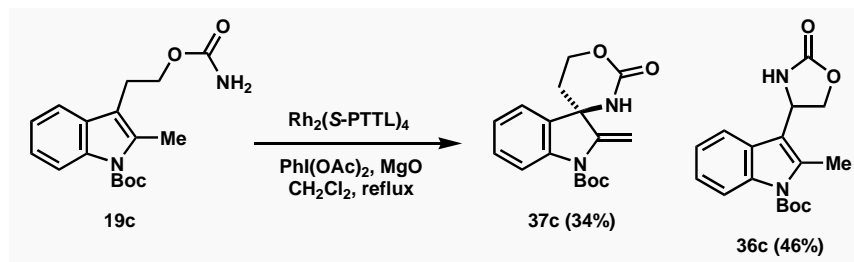
5-Acetylamino-1-*tert*-butoxycarbonyl-2-methylen-spiro[3*H*-indol-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (37n) (Table 2, entry 6) : Instead of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ was used in this reaction.

carbamate (**19n**) (70 mg, 0.186 mmol) cyclic carbamate **37n** (38 mg, 55%)

Reaction time : 3 h

Purification: column chromatography (2 : 98 MeOH: CHCl_3)

IR (neat) : 3274, 2979, 2930, 1706, 1554, 1488, 1341 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (br, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.96 (br, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 – 2.04 (m, 2H), 1.63 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.7, 153.6, 151.1, 150.7, 136.2, 134.8, 132.4, 121.6, 116.3, 114.4, 97.4, 83.5, 62.44, 62.38, 35.5, 28.3, 24.4 ; MS m/z : 373 (M^+), 273 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_3$: 373.1638, Found : 373.1627

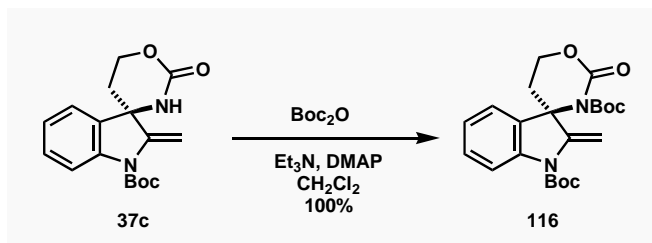


4-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-oxazolidin-2-one (36c) (Table 3, entry 2) : To a solution of carbamate **19c** (100 mg, 0.314 mmol) in CH_2Cl_2 (3.1 ml) at rt were added MgO (31.7 mg, 0.785 mmol, 2.5 eq.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (142 mg, 0.440 mmol, 1.4 eq.) and $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (19.6 mg, 15.7 μmol , 5 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 21 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give oxazolidinone **36c** as a white amorphous solid (46.2 mg, 0.146 mmol, 46%) and cyclic carbamate **37c** as a white amorphous solid (33.9 mg, 0.107 mmol, 34%).

37c : $[\alpha]_{\text{D}}^{30} + 58.4$ (*c* 0.93, CHCl_3) [89%ee, $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$]

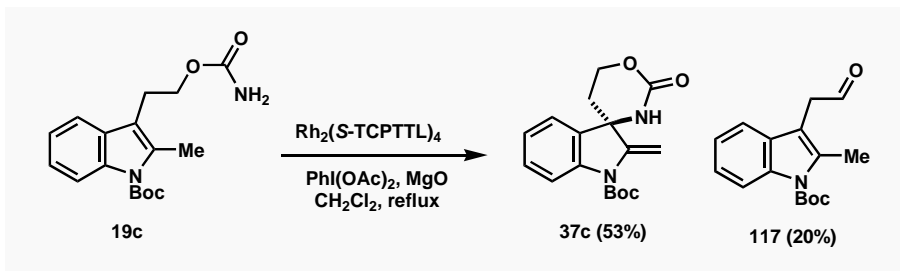
36c : IR (neat) : 3237, 2979, 2932, 1768, 1717, 1606 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.6$, 7.6 Hz, 1H), 5.62 (br, 1H), 5.29 (dd, $J = 8.6$, 8.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 8.6$, 8.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 8.6$, 8.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.69 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.3, 150.3, 136.1, 135.6, 126.5, 124.1, 123.0, 118.4, 115.7, 114.4, 84.4, 69.6, 48.8, 28.2, 13.8 ; MS m/z : 316 (M^+), 260 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$: 316.3518, Found : 316.1401

Determination of Enantiomeric Excess



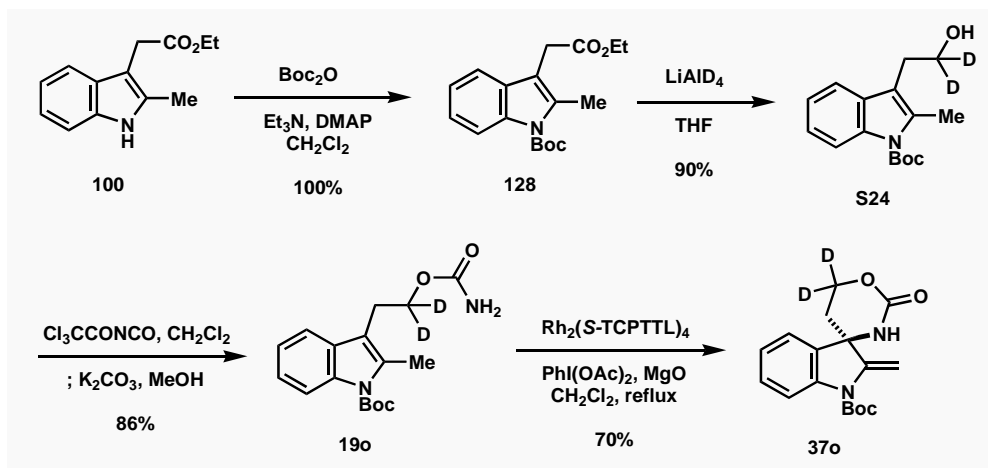
(3*R*)-1,1'-Di-*tert*-butoxycarbonyl-2-methylene-spiro[3*H*-indole-3,6'-[1',3']oxazinan]-2'-one (116) : To a solution of cyclic carbamate **37c** (80 mg, 0.253 mmol) in CH_2Cl_2 (1.3 ml) at rt were added Et_3N (0.11 ml, 0.759 mmol, 3 eq.), Boc_2O (0.083 ml, 0.380 mmol, 1.5 eq.), and DMAP (3.1 mg, 25.3 μmol , 10 mol%). After the reaction mixture was stirred for 1 h, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **116** as a white amorphous solid (105 mg, 0.253 mmol, 100%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{31} -5.6$ (*c* 0.50, CHCl_3) ; IR (neat) : 2979, 1788, 1716, 1654, 1604 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 7.6$, 7.6 Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 2.25 (dd, $J = 5.1$, 5.5 Hz, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.12 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.2, 150.0, 149.9, 140.1, 132.9, 129.3, 123.8, 121.3, 116.0, 94.3, 84.1, 83.5, 66.5, 61.5, 38.9, 28.3, 27.2 ; MS m/z : 416 (M^+), 216 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2$: 416.1947, Found : 416.1959 ; HPLC: column, Daicel Chiralpak AD-H; eluent, hexane:*i*-PrOH 10:1; flow rate, 0.5 ml/min; UV, 254 nm; retention time 24.9 min [(*R*)-**116**] and 37.9 min [(*S*)-**116**]



(1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)formaldehyde (117) (Scheme 46) : To a solution of carbamate **19c** (70 mg, 0.220 mmol) in CH_2Cl_2 (22 ml) at rt were added MgO (22.2 mg, 0.55 mmol, 2.5 eq.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (145 mg, 0.462 mmol, 2.1eq.), and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (27.7 mg, 0.0154 mmol, 7 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 48 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:6 AcOEt:hexane) to give aldehyde **117** as a brown oil (12.0 mg, 0.0439 mmol, 20%) and elution of the column with AcOEt:hexane (1:1) gave cyclic carbamate **37c** (36.8 mg, 0.116 mmol, 53%).

117 : IR (neat) : 3051, 2932, 1728 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.65 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.69 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.4, 150.5, 135.8, 135.7, 129.5, 123.9, 122.8, 117.4, 115.6, 108.7, 84.0, 39.3, 28.3, 14.1; MS m/z : 273 (M^+), 144 (100%); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$: 273.1365, Found : 273.1351



Ethyl (1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetate (128): To a solution of indole **100** (1.81 g, 8.43 mmol) in CH_2Cl_2 (21 ml) at rt were added Et_3N (3.54 ml, 25.3 mmol, 3.0 eq.), Boc_2O (2.90 ml, 12.6 mmol, 1.5 eq.) and DMAP (51.5 mg, 0.422 mmol, 5 mol%). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:10 AcOEt:hexane) to give indole **128** as a yellow oil (2.67 g, 8.43 mmol, 100%).

IR (neat) : 2979, 2933, 1733 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 150.6, 135.6, 135.1, 129.6, 123.5, 122.5, 117.9, 115.4, 111.4, 83.7, 60.9, 30.3, 28.3, 14.2, 14.1; MS m/z : 317 (M^+), 144 (100%); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$: 317.1627, Found : 317.1635

2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-[1,1- $^2\text{H}_2$]ethanol (S24) : To a suspension of LiAlD_4 (94 mg, 2.23 mmol, 1.0 eq.) in THF (5.5 ml) at 0 °C was added a solution of indole **128** (708 mg, 2.23 mmol) in THF (5.5 ml). After

the reaction mixture was stirred for 5 min, the reaction was quenched with H₂O. The resultant mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt, washed brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give alcohol **S24** as yellow oil (557 mg, 2.01 mmol, 90%).

IR (neat) : 3366, 2978, 2931, 1729 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.68 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 150.7, 135.8, 134.5, 129.9, 123.5, 122.5, 117.7, 115.4, 114.3, 83.6, 28.3, 27.3, 14.0 [The one peak corresponding to –CD₂– could not be assigned.]; MS *m/z* : 277 (M⁺), 144 (100%); HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₁₉D₂O₃N : 277.1645, Found : 277.1642

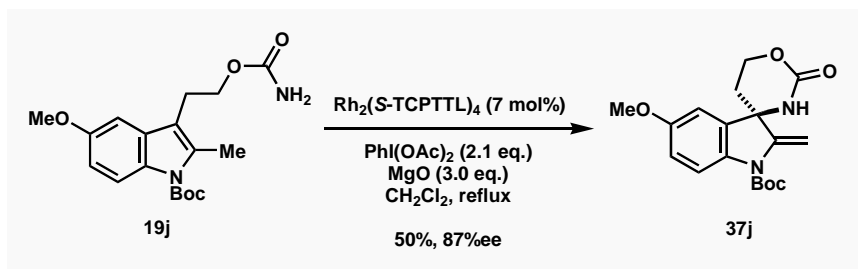
1-tert-Butoxy-3-(2-carbamoyloxy-[2,2-²H₂]ethyl)-2-methyl-1H-indole (19o) : To a solution of alcohol **S24** (557 mg, 1.98 mmol) in CH₂Cl₂ (9.9 ml) at 0 °C was added trichloroacetyl isocyanate (0.284 ml, 2.38 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 5 min. When TLC indicated consumption of the alcohol, MeOH (9.9 ml) and K₂CO₃ (27.4 mg, 0.198 mmol, 0.1 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to rt and stirred for 8 h. Then, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the crude products was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give carbamate **19o** as a colorless needle (547 mg, 1.71 mmol, 86%). An analytical sample was obtained by recrystallization from MeOH.

mp = 150 – 151 °C (MeOH, needle); IR (neat) : 3421, 3332, 3272, 2979, 1722, 1699, 1605 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 4.54 (br, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.68 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156.8, 150.7, 135.7, 134.4, 129.9, 123.4, 122.5, 117.6, 115.4, 114.0, 83.6, 28.3, 23.8, 13.9 [The one peak corresponding to –CD₂– could not be assigned.]; MS *m/z* : 320 (M⁺), 203 (100%); HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₂₀D₂O₄N₂ : 320.1703, Found : 320.1711

(3R)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-methylen-spiro[3H-indol-3,6'-[4',4'-²H₂]-[1',3']oxazinan-2'-one (37o) : To a solution of carbamate **19o** (70 mg, 0.218 mmol) in CH₂Cl₂ (21.8 ml) at rt were added MgO (26.4 mg, 0.655 mmol, 3.0 eq.), PhI(OAc)₂ (113 mg, 0.351 mmol, 2.1 eq.) and Rh₂(S-TCPTTL)₄ (27.5 mg, 0.153 μmol, 7 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 48 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through Celite. The filtrate was concentrate *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37o** as a white amorphous solid (48.5 mg, 0.152 mmol, 70%).

[α]_D²⁵ + 52.7 (c 0.93, CHCl₃); IR (neat) : 3242, 3120, 2979, 1713, 1605 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.26 (br, 1H), 5.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.64 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.4, 151.0, 150.6, 140.2, 132.0, 129.9, 123.9, 122.6, 115.9, 97.2, 83.3, 62.3, 35.3, 28.2 [The one peak corresponding to –CD₂– could not be assigned.]; MS *m/z* : 318 (M⁺), 57 (100%); HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₁₈D₂O₄N₂ : 318.1547, Found : 318.1538

Typical procedure of Enantioselective aza-spiroannulation with 5- or 6-substituted 2-methyl indoyl ethyl carbamate **19j ~ **19n****



5-OMe (37j**) (Table 6, entry 2)** To a solution of carbamate **19j** (70 mg, 0.201 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) at rt were added MgO (24 mg, 0.602 mmol, 3.0 eq.), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (136 mg, 0.421 mmol, 2.1 eq.) and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (25 mg, 14.1 μmol , 7 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously at reflux for 24 h. The mixture was allowed to cool to rt and filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrate *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (1: 1:2 to 1:1 AcOEt :hexane) to give cyclic carbamate **37j** as a white amorphous solid (34.6 mg, 0.100 mmol, 50%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +58.8$ (c 0.69, CHCl_3)

The enantiomeric purity of **37j** was determined to be 87%ee by chiral HPLC analysis using DAICEL CHIRALCEL OD-H. The conditions used for the analysis were as follow; Solvent: *i*-PrOH-hexane (1:10 v/v). Flow rate: 0.5 ml/min. UV: 254 nm. Retention time: minor enantiomer (51.2 min) and major enantiomer (57.7 min).

5-bromo (37k**) (Table 6, entry 3)** : carbamate **19k** (70 mg, 0.176 mmol) cyclic carbamate **37k** (43.7 mg, 63%)

Reaction time : 24 h

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +62.4$ (c 0.78, CHCl_3)

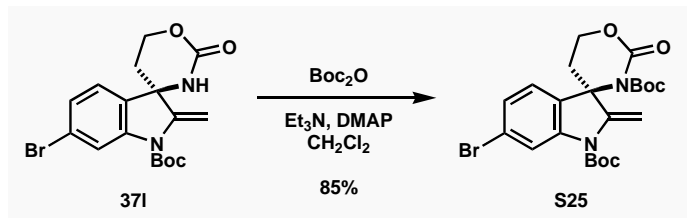
The enantiomeric purity of **37k** was determined to be 80%ee by chiral HPLC analysis using DAICEL CHIRALCEL OD-H. The conditions used for the analysis were as follow; Solvent: *i*-PrOH-hexane (1:10 v/v). Flow rate: 0.5 ml/min. UV: 254 nm. Retention time: major enantiomer (35.5 min) and minor enantiomer (47.1 min).

6-bromo (37l**) (Table 6, entry 4)** : carbamate **19l** (50.2 mg, 0.126 mmol) cyclic carbamate **37l** (36.0 mg, 72%)

Reaction time : 23 h

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +25.7$ (c 0.72, CHCl_3)

The enantiomeric purity of **37l** was determined after **37l** was converted to Boc derivative **S25**.



(S25) : To a solution of cyclic carbamate **37l** (9.3 mg, 0.0235 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) at rt were added Et_3N (3 drops with Pasteur pipette), Boc_2O (3 drops with Pasteur pipette), and DMAP (*ca.* 1 mg). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt :hexane) to give cyclic carbamate **S25** as a white amorphous solid (10.0 mg, 0.0202 mmol, 85%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6.5$ (c 0.55, CHCl_3) ; IR (neat) : 2979, 2932, 1789, 1720, 1601, 1476, 1369, 1351 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.89

(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 1H), 2.24 – 2.21 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.19 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.9, 150.0, 149.7, 149.6, 141.2, 132.2, 126.7, 122.8, 122.3, 119.4, 94.8, 84.5, 84.1, 66.1, 61.4, 38.8, 28.2, 27.3 ; MS m/z : 494 (M^+), 57 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_2\text{Br}$: 394.0528, Found : 494.10525

The enantiomeric purity of **S25** was determined to be 78%ee by chiral HPLC analysis using DAICEL CHIRALCEL AD-H. The conditions used for the analysis were as follow; Solvent: *i*-PrOH-hexane (1:20 v/v). Flow rate: 0.5 ml/min. UV: 254 nm. Retention time: major enantiomer (35.1 min) and minor enantiomer (56.3 min).

5-nitro (37m) (Table 6, entry 5) : The reaction was carried out according to the procedure described above from carbamate **19m** (30.0 mg, 0.0826 mmol) to give acetate **37m'**, which was used in the next reaction without further purification.

A solution of crude acetate **37m'** in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.5 ml) was stirred under reflux for 2 h. The solvent of the resulting mixture was evaporated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37m** as a white solid (14.4 mg, 0.0399 mmol, 48% for 2 steps).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +62.0$ (c 0.50, CHCl_3)

The enantiomeric purity of **37m** was determined to be 92%ee by chiral HPLC analysis using DAICEL CHIRALCEL AD-H. The conditions used for the analysis were as follow; Solvent: *i*-PrOH-hexane (1:10 v/v). Flow rate: 0.5 ml/min. UV: 254 nm. Retention time: major enantiomer (45.7 min) and minor enantiomer (50.7 min).

5-acetylamino (37n) (Table 6, entry 6) : Instead of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ was used in this reaction.

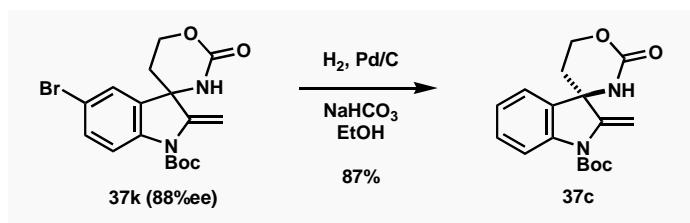
carbamate **19n** (70 mg, 0.186 mmol) cyclic carbamate **37n** (17.3 mg, 25%)

Reaction time : 48 h

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +54.6$ (c 0.13, CHCl_3)

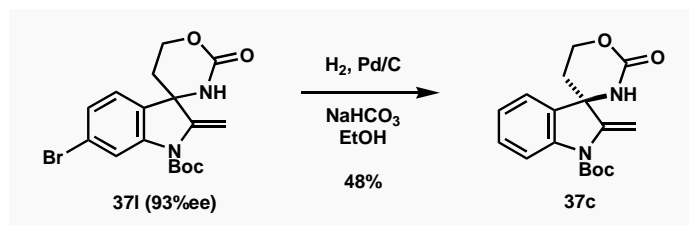
The enantiomeric purity of **37n** was determined to be 76%ee by chiral HPLC analysis using DAICEL CHIRALCEL OD-H. The conditions used for the analysis were as follow; Solvent: *i*-PrOH-hexane (1:5 v/v). Flow rate: 0.5 ml/min. UV: 254 nm. Retention time: major enantiomer (30.6 min) and minor enantiomer (39.3 min).

Determination of the Absolute Configuration of 5- or 6-Substituted Spiroannulated Products



37c from **37k** (Scheme 54) : A solution of bromide **37k** (24.3 mg, 0.0615 mmol) in EtOH (1.0 ml) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (5 mg) and NaHCO_3 (10 mg, 0.123 mmol, 2.0 eq.) under atmospheric pressure of H_2 . After the reaction mixture was stirred for 10 min, the mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37c** as a white amorphous solid (16.9 mg, 0.0534 mmol, 87%).

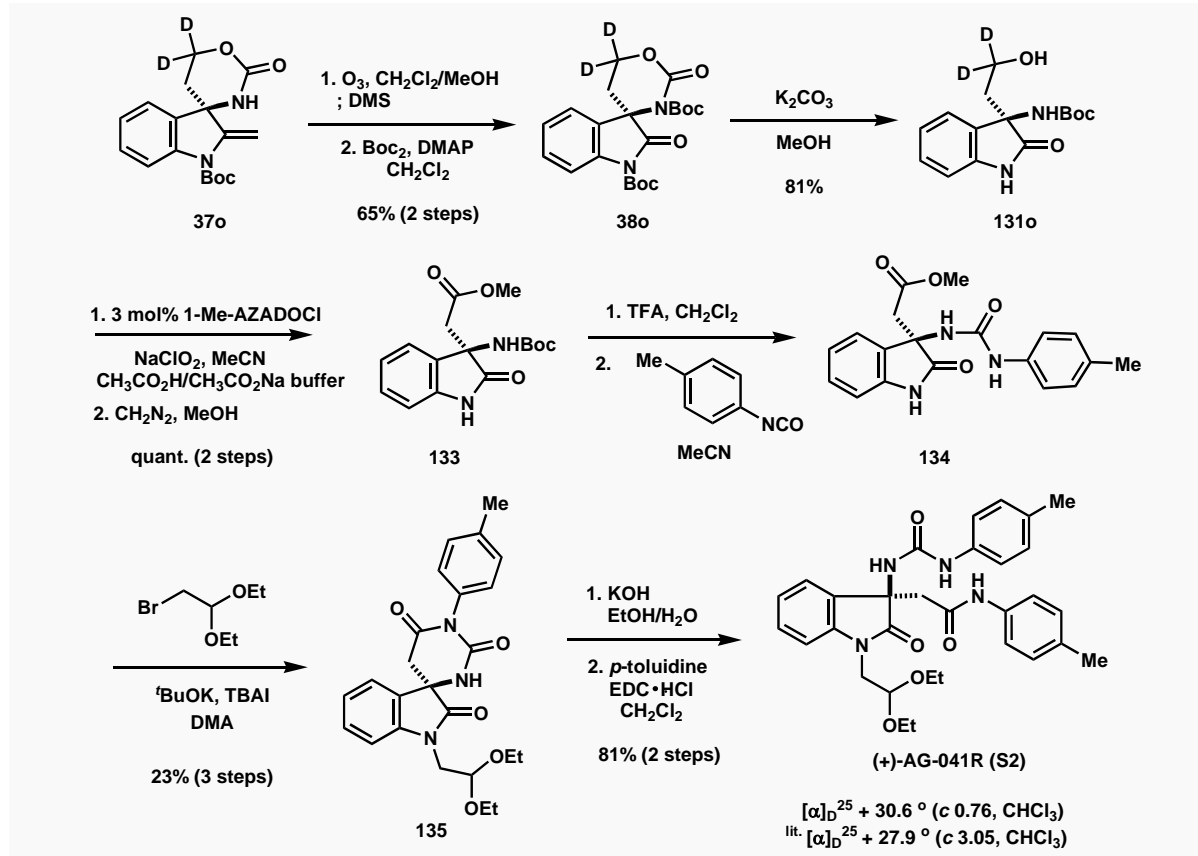
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +55.9$ (c 0.85, CHCl_3)



37c from **37l** (**Scheme 54**) : A solution of bromide **37l** (22.0 mg, 0.0558 mmol) in EtOH (1.0 ml) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (4.4 mg) and NaHCO₃ (9.4 mg, 0.112 mmol, 2.0 eq.) under atmospheric pressure of H₂. After the reaction mixture was stirred for 10 min, the mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic carbamate **37c** as a white amorphous solid (8.5 mg, 0.0269 mmol, 48%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +59.5$ (*c* 0.43, CHCl₃)

第1章第3節 ガストリン/CCK-B 受容体アンタゴニスト AG-041R の合成とアザスピロ環化体の絶対配置の決定



1,1'-Di-*tert*-butoxycarbonyl-spiro[2,3-dihydro-1*H*-indol-3,6'-[4',4'-²H₂]-[1',3']oxazinan]-2,2'-dione (38o) : Cyclic carbamate **37o** (1.13 g, 3.56 mmol) was dissolved in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 178 ml). The solution was cooled at -78°C and ozone was introduced for 5 min and followed by argon gas for 20 min. The mixture was added Me_2S (2.62 ml, 35.6 mmol, 10 eq.) and allowed to warm slowly at rt and stirred for overnight. The solution was concentrated *in vacuo*. To the crude mixture in CH_2Cl_2 (35.6 ml) were added Boc_2O (1.23 ml, 5.34 mmol, 1.5 eq.) and DMAP (43.5 mg, 0.356 mmol, 10 mol%). After the reaction mixture was stirred for 10 min, water was added and the resultant solvent was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give amide **38o** as a white amorphous solid (980 mg, 2.33 mmol, 65% for 2 steps).

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} + 37.2$ (c 1.19, CHCl_3); IR (neat): 2982, 1794, 1733, 1608 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 1.2, 7.5, 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 1.2, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.15 (s, 9H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.1, 149.1, 148.8, 148.6, 138.3, 129.8, 129.1, 125.0, 121.4, 115.4, 85.1, 84.9, 63.4, 33.6, 27.9, 26.9 [The one peak corresponding to $-\text{CD}_2-$ could not be assigned.]; MS m/z : 420 (M^+), 220 (100%); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{D}_2\text{O}_7\text{N}_2$: 420.1864, Found: 420.1862.

(3*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(2-hydroxy[2,2-²H₂]ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-one (131o) : To a solution of cyclic carbamate **38o** (980 mg, 2.33 mmol) in MeOH (23.3 ml) was added K_2CO_3 (64.4 mg, 0.466 mmol, 0.20 eq.) at rt, and stirred for 13 h. The reaction was poured into saturated NH_4Cl solution, extracted with AcOEt, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (2:1 AcOEt:hexane) to give alcohol **131o** as a white amorphous solid (554 mg, 1.88 mmol, 81%).

$[\alpha]_D^{25} +15.9$ (*c* 0.60, CHCl₃) ; IR (neat) : 3314, 2979, 1722, 1621 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ : 9.23 (br, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (br, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.26 (br, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ : 180.1, 154.4, 140.4, 131.6, 128.6, 122.7, 122.5, 110.5, 80.4, 62.0, 57.2, 38.6, 28.0 ; MS *m/z* : 294 (M⁺), 147 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₅H₁₈D₂O₄N₂ : 294.1547, Found : 294.1567

Methyl (3*R*)-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indoyl-3-yl)acetate (133) : To a solution of alcohol **131o** (147 mg, 0.50 mmol) in MeCN (1.6 ml) and CH₃CO₂H/CH₃CO₂Na buffer (1.6 ml) were added NaClO₂ (80%, 170 mg, 1.50 mmol, 3.0 eq.) and 1-Me-AZADOC1 (3.0 mg, 15 μ mol, 3 mol%) at rt and stirred for 2 h. The reaction was quenched with 2-methyl-2-butene, and water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*. To a solution of crude mixture in MeOH (1.0 ml) at 0 °C was added a solution of CH₂N₂ in Et₂O (2.0 ml). The reaction was allowed to warm to rt and stirred for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give methyl ester **133** as white amorphous solid (160 mg, 0.50 mmol, 100% for 2 steps).

$[\alpha]_D^{29} +46.5$ (*c* 1.38, CHCl₃) ; IR (neat) : 3285, 2979, 1726, 1622 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ : 8.63 (br, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (br, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.30 (br, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ : 177.3, 170.3, 153.9, 140.5, 129.9, 129.2, 123.1, 122.6, 110.4, 80.6, 59.5, 52.2, 40.5, 28.0 ; MS *m/z* : 320 (M⁺), 264 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₂₀O₅N₂ : 320.1372, Found : 320.1349

3-(4-Methoxyphenyl)-1'-(2,2-diethoxyethyl)-spiro[5,6-dihydropyrimidin-6,3'-2',3'-dihydro-1*H*-indoyl]-2,2',4-trione (135) : To a solution of methyl ester **133** (35 mg, 0.109 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 ml) was added TFA (0.112 ml, 1.51 mmol, 14 eq.) at 0 °C, the mixture warmed to rt, and was stirred for 2 h. The reaction was poured into H₂O, washed with Et₂O, and the aqueous solution basified with saturated NaHCO₃ solution. The basic solution was extracted with CHCl₃ (3 \times 20 ml), washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. To a solution of crude mixture in MeCN (1.0 ml) was added *p*-tolyl isocyanate (10.2 μ l, 0.120 mmol, 1.1 eq.) at rt. After the reaction was stirred for 1 h, the precipitation was collected, washed with MeCN, and dried under reduced pressure. To a solution of crude mixture in DMA (1.4 ml) were added potassium *tert*-butoxide (26.7 mg, 0.218 mmol, 2.0 eq.), bromoacetaldehyde diethylacetal (19.7 μ l, 0.131 mmol, 1.2 eq.), tetrabutylammonium iodide (10.1 mg, 27.3 μ mol, 25 mol%). The mixture was maintained at 80 °C for 4 h then cooled to ambient temperature. Saturated NH₄Cl solution was added and the resultant solution extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give cyclic urea **135** as a yellowish oil (15 mg, 0.0343 mmol, 23% for 3 steps).

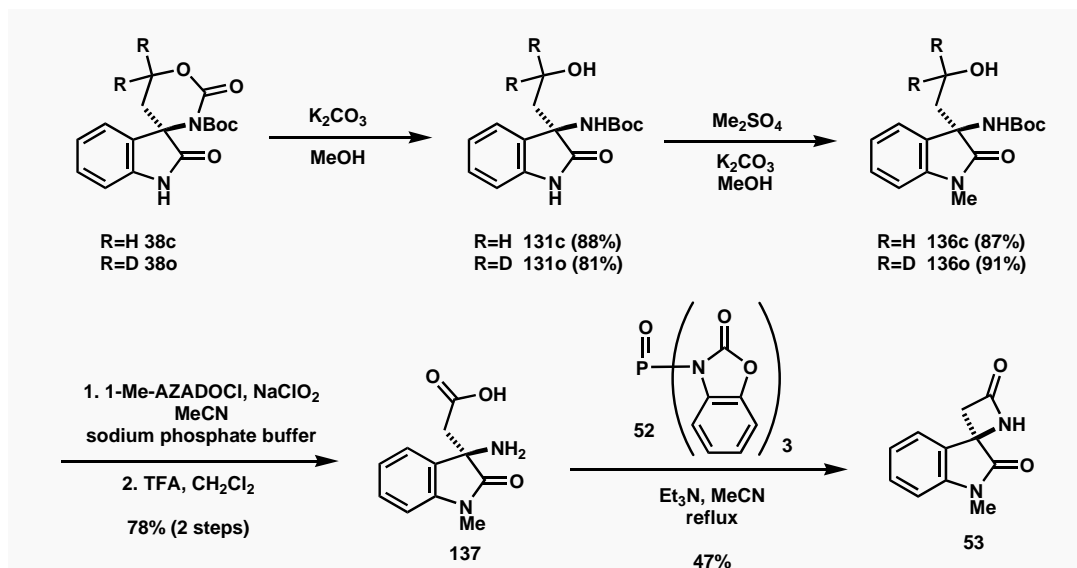
$[\alpha]_D^{24} +61.3$ (*c* 1.28, CHCl₃) ; IR (neat) : 3272, 2977, 1737, 1689, 1614 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ : 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 4H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 5.57 (br, 1H), 4.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 5.3, 14.5 Hz, 1H), 3.39 – 3.71 (m, 3H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 1.7, 16.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ : 175.3, 167.1, 154.3, 143.0, 138.6, 132.1, 130.8, 129.9, 128.4, 126.5, 123.7, 123.3, 111.0, 100.2, 63.7, 63.6, 56.9, 43.6, 39.9, 21.3, 15.3, 15.2 ; MS *m/z* : 437 (M⁺), 103 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₂₄H₂₇O₅N₃ : 437.1951, Found : 437.1940

2-[(R)-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-oxo-3-(3-*p*-tolylureido)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-*N*-*p*-tolylacet-amide (AG-041R) :

To a solution of cyclic urea **135** (15 mg, 0.0343 mmol) in EtOH/H₂O (10:1, 1.9 ml) at 0 °C was added KOH (4.8 mg, 0.0858 mmol, 2.5 eq.) and the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 10 h. The reaction was poured onto H₂O and 10% HCl (5 ml). And the resultant solution was extracted with CHCl₃, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. To a solution of crude mixture in CH₂Cl₂ (1.0 ml) at 0 °C were added EDC•HCl (8.5 mg, 0.0446 mmol, 1.3 eq.) and *p*-toluidine (4.8 mg, 0.0446 mmol, 1.3 eq.) at 0 °C. The mixture was stirred for 40 min at 0 °C. The reaction was poured onto H₂O and 10% HCl (5 ml). And the resultant solution was extracted with CHCl₃, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give AG-041R (**S2**) as a white crystal (15.2 mg, 0.0279 mmol, 81% for 2 steps).

$[\alpha]_D^{25} +30.6$ (*c* 0.76, CHCl₃) ; IR (neat) : 3319, 2974, 2921, 1698, 1686, 1663, 1608 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ : 8.51 (s, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 6H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.75 (dd, *J* = 4.6, 5.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 5.9, 14.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 4.2, 14.4 Hz, 1H), 3.72 – 3.48 (m, 4H), 2.97 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ : 177.6, 167.3, 154.0, 142.5, 135.9, 134.7, 134.5, 132.3, 130.0, 129.4, 129.2, 128.8, 122.9, 122.8, 120.7, 119.8, 110.2, 100.6, 63.4, 59.7, 43.9, 20.9, 20.7, 15.3 ; MS *m/z* : 544 (M⁺), 103 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₃₁H₃₆O₅N₄ : 544.2686, Found : 544.2704

第2章第1節 キラルなスピロ-β-ラクタム 53 の合成



(3R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-one (131c) : The reaction was carried out according to the procedure in which **131o** was synthesized (88% yield).

IR (neat) : 3323, 2978, 2930, 1722, 1621 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 8.13 (br, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.55 (br, 1H), 3.96 (br, 1H), 3.86 (br, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.26 (br, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 180.2, 154.4, 140.4, 131.7, 128.6, 122.7, 122.4, 110.5, 80.3, 62.0, 57.7, 38.8, 28.0 ; MS *m/z* : 292 (*M*⁺), 147 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₅H₂₀O₄N₂ : 292.1423, Found : 292.1418

(3R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-hydroxy-[2,2-²H₂]-ethyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-one (136o) : To a solution of alcohol **131o** (550 mg, 1.87 mmol) in acetone (9.3 ml) at rt were added K₂CO₃ (387 mg, 2.81 mmol, 1.5 eq.) and Me₂SO₄ (0.266 ml, 2.81 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at reflux for 2 h. The mixture was allowed to cool to rt and poured into saturated NH₄Cl solution, extracted with AcOEt, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (2:1 AcOEt:hexane) to give alcohol **136o** as a white amorphous solid (525 mg, 1.70 mmol, 91%).

[α]_D²⁴ +28.4 (*c* 0.81, CHCl₃) ; IR (neat) : 3354, 2978, 2933, 1712, 1614 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (br, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.23 (br, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 177.6, 154.1, 142.6, 131.2, 128.4, 122.5, 122.5, 108.0, 79.9, 61.5, 38.5, 27.8, 26.3 [The one peak corresponding to –CD₂– could not be assigned.] ; MS *m/z* : 308 (*M*⁺), 161 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₂₀D₂O₄N₂ : 308.1703, Found : 308.1686

(3R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-one (136c) : The reaction was carried out according to the procedure described above (87% yield).

[α]_D²⁴ +29.5 (*c* 0.77, CHCl₃) ; IR (neat) : 3351, 2977, 2927, 1711, 1614 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (br, 1H), 4.11 – 3.91 (dt, *J* = 5.5, 11.5 Hz, 1H), 3.88 – 3.81 (dt, *J* = 5.5, 11.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.24 (br, 9H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 177.7, 154.1, 142.7, 131.3 (br), 128.6, 122.7, 122.6, 108.1 (br), 80.0, 61.6 (br), 57.9, 38.8, 28.0 (br), 26.4 ; MS *m/z* : 306 (*M*⁺), 161 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₆H₂₂O₄N₂ : 306.1580, Found : 306.1565

(3R)-(3-Amino-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)acetic Acid (51) : To a solution of alcohol **136o** (173 mg, 0.565 mmol) in MeCN (2.8 ml) and sodium phosphate buffer (pH 6.8, 1.0 M, 2.8 ml) were added NaClO₂ (80%, 192 mg, 1.70 mmol, 3.0 eq.) and 1-Me-AZADOCi (**132**) (5.7 mg, 28.3 μmol, 5 mol%) at rt, and stirred for 1 h. The reaction was quenched with 2-methyl-2-butene and the aqueous solution basified to pH 9 with 5% NaOH. The basic solution was washed with ether and then acidified to pH 5 with 10% HCl. The acidic solution was extracted with CHCl₃, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. To a solution of crude mixture in CH₂Cl₂ (2.8 ml) at 0 °C was added TFA (0.419 ml, 5.65 mmol, 10 eq.) and allowed to warm at rt. After the reaction was stirred for 3 h, benzene was added and concentrated *in vacuo*. This manipulation was repeated three times. The residue was neutralized with saturated NaHCO₃ and purified by ion-exchange resin (DOWEX, 50WX8, 200-400) to give β-amino acid **51** as a white powder (97 mg, 0.440 mmol, 78% for 2 steps).

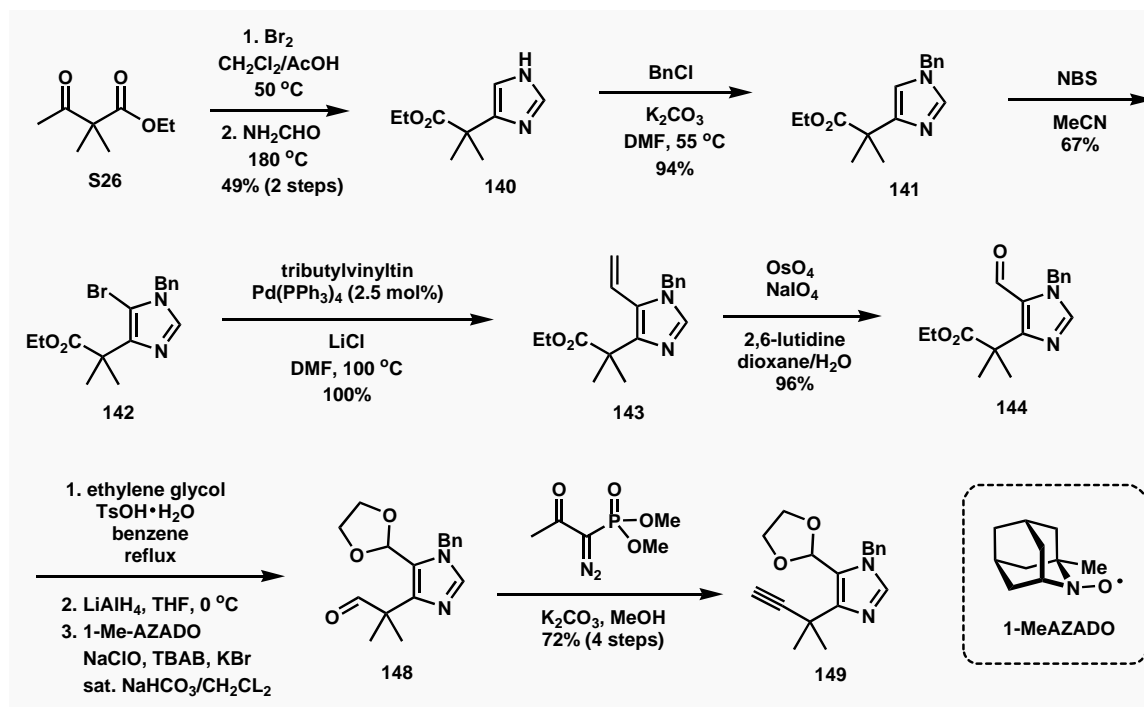
mp : 123 – 126 °C (MeCN) ; $[\alpha]_D^{25} +76.0$ (c 0.38, CHCl₃) ; IR (neat) : 2935, 1714, 1612 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (500 MHz ,D₂O) δ: 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 7.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H) ; ¹³C-NMR (125 MHz , D₂O) δ: 177.9, 176.3, 144.1, 131.1, 128.4, 124.4, 124.2, 110.5, 59.3, 43.4, 27.1 ; MS *m/z* : 221 (M+1)⁺, 221 (100 %) ; HRMS (FAB) Calcd. C₁₁H₁₂O₃N₂ : 221.0926, Found : 221.0926

(3R)-1-Methyl-spiro[2,3-dihydro-1H-3,4'-azolidin]-2,2'-dione (53) : To a solution of β-amino acid **51** (30 mg, 0.136 mmol) in MeCN (13.6 ml) at rt were added Et₃N (0.057 ml, 0.408 mmol, 3.0 eq.), and **52** (91.8 mg, 0.204 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at reflux for 6 h. The mixture was allowed to cool to rt and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give β-lactam **53** as a white powder (13 mg, 0.0643 mmol, 47%).

mp : 236 – 238 °C (CHCl₃/Hexane) ; $[\alpha]_D^{25} +46.0$ (c 0.47, CHCl₃) ; IR (neat) : 3276, 1774, 1686, 1616 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 7.46 (dd, *J* = 0.7, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 0.7, 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.09 (br, 1H), 3.49 (dd, *J* = 2.2, 14.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.24 (dd, *J* = 1.2, 14.5 Hz, 1H) ; ¹³C-NMR (125 MHz , CDCl₃) δ: 175.1, 166.4, 143.5, 130.4, 126.7, 123.4, 123.3, 108.7, 55.9, 50.9, 26.6 ; MS *m/z* : 202 (M⁺), 202 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₁H₁₀O₂N₂ : 202.0742, Found : 202.0724

第2章第2節 菌頭カップリング反応によるイミダゾールフラグメントとイミダゾールフラグメントの連結の検討

Preparation of imidazole 146, 149 and Sonogashira coupling



Ethyl 2-(1*H*-Imidazol-4-yl)-2-methylpropionate (140) : To a stirred solution of **S26** (30.5 g, 192 mmol) in CH₂Cl₂ (35 ml) and AcOH (35 ml) was added Br₂ (8.89 ml, 173 mmol, 0.9 eq.) in CH₂Cl₂ (25 ml) dropwise over 1 h. After the mixture was stirred for 2 h at 50 °C, water and CH₂Cl₂ were added and the resultant solution was washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude bromide, which was used in the next step without further purification.

Formamide (80 ml) was added and the solution was heated at 180 °C for 4 h. Excess formamide was removed by vacuum distillation (140 °C). After cooling to rt, the solid was dissolved in a minimum amount of water and the solution was made basic by addition of solid K₂CO₃. The solution was refrigerated for 12 h, allowing crystallization of the product. The crystalline product was filtered and washed with Et₂O to white solid. The white solid was dissolved with AcOEt and water was added. The mixture was extracted with AcOEt and washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give imidazole **140** (17.3 g, 94.7 mmol, 49%) as a white solid.

mp : 94 – 95 °C ; IR (neat) : 2981, 2867, 2626, 1715, 1558, 1465, 1387 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.58 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 176.2, 141.7, 134.9, 115.4, 60.9, 42.4, 25.6, 14.0 ; MS *m/z* : 182 (M⁺), 109 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₉H₁₄O₂N₂ : 182.1055, Found : 182.10553

Ethyl 2-(1-Benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-2-methylpropionate (141) : To a stirred solution of imidazole **140** (14.6 g, 80.1 mmol) in DMF (200 ml) at rt was added K₂CO₃ (55.3 g, 400 mmol, 5.0 eq.). The heterogeneous mixture was stirred vigorously for 30 min, at which time BnCl (13.8 ml, 120 mmol, 1.5 eq.) was added in one portion, and the mixture was heated at 55 °C for 12 h. The reaction was filtered through a fritted funnel and the filtrates were washed with EtOAc. The solution was reduced *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (1:2 to 2:1 AcOEt:hexane) to give Bn-imidazole **141** as white solid (20.6 g, 75.6 mmol, 94%).

mp : 72 – 73 °C ; IR (neat) : 2979, 2935, 1726, 1498, 1455 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.45 (s, 1H), 7.35 – 7.34

(m, 3H), 7.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.2, 146.9, 136.5, 136.1, 128.9, 128.1, 127.2, 114.9, 60.6, 50.7, 43.1, 25.5, 14.0; MS m/z : 272 (M^+), 199 (100 %); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$: 272.1525, Found: 272.1521

Ethyl 2-(1-Benzyl-5-bromo-1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropionate (142): To a stirred solution of Bn-imidazole **141** (676 mg, 2.48 mmol) in MeCN (12 ml) at 0 °C was added NBS (442 mg, 2.48 mmol, 1.0 eq.) in five equal portions over 1 h. The solution was then allowed to warm to rt and stirred for an additional 30 min. After removal of the solvent *in vacuo*, the mixture was dissolved in CHCl_3 and washed with water. The organic layer was dried with MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give bromide **142** as white solid (588 mg, 1.67 mmol, 67%).

IR (neat): 2982, 2933, 1714, 1469, 1453, 1442, 1361 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (s, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 175.9, 142.9, 136.0, 135.4, 128.9, 128.1, 127.0, 99.6, 60.8, 49.6, 43.4, 25.2, 14.1; MS m/z : 353 ($\text{M}^+ + 2$), 350 (M^+), 277 (100 %); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_2^{79}\text{Br}$: 350.0630, Found: 350.0617

Ethyl 2-(1-Benzyl-5-vinyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropionate (143): To a stirred solution of bromide **142** (8.00 g, 22.8 mmol) in DMF (57 ml) were added LiCl (2.90 g, 68.3 mmol, 3.0 eq.), vinyl(tributyl)tin (8.70 ml, 29.6 mmol, 1.3 eq.), and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (658 mg, 0.569 mmol, 2.5 mol%). The mixture was heated to 100 °C for 15 h, at which time the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give vinyl-imidazole **143** as a colorless oil (6.80 g, 22.8 mmol, 100%).

IR (neat): 2980, 2935, 1725, 1666, 1632, 1497, 1454, 1382, 1362 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.42 (dd, $J = 11.6, 18.1$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 1.0, 11.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 1.0, 18.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.0, 143.5, 136.4, 128.9, 127.8, 126.3, 125.1, 124.2, 118.0, 60.7, 49.0, 43.6, 26.2, 14.0; MS m/z : 298 (M^+), 225 (100 %); HRMS Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$: 298.17, Found: 298.1696

Ethyl 2-(1-Benzyl-5-formyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropionate (144): To a solution of imidazole **143** (1.0 g, 3.35 mmol) in dioxane (24 ml) and H_2O (8.0 ml) at rt were added 2,6-lutidine (0.78 ml, 6.70 mmol, 2.0 eq.), OsO_4 (0.1965 M in THF, 0.512 ml, 0.101 mmol, 3.0 mol%), and NaIO_4 (2.87 g, 13.4 mmol, 4.0 eq.). After the reaction mixture was stirred for 2 h, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with 2% HCl solution and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give aldehyde **144** as a yellow oil (965 mg, 3.21 mmol, 96%).

IR (neat): 2982, 2937, 1730, 1666, 1519, 1499, 1455, 1353, 1323 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.85 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 179.3, 175.9, 158.1, 140.7, 135.6, 128.9, 128.2, 127.3, 125.7, 61.3, 50.8, 44.6, 27.0, 13.9; MS m/z : 300 (M^+), 271 (100 %); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$: 300.1474, Found: 300.1485

1-Benzyl-4-(1,1-dimethyl-prop-2-ynyl)-5-[1,3]dioxolan-2-yl-1H-imidazole (149): To a mixture of aldehyde **144** (349 mg, 1.16 mmol) and ethylene glycol (0.32 ml, 5.81 mmol, 5.0 eq.) in benzene (10 ml) was added $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (44 mg, 0.232 mmol, 0.20 eq.) and the mixture was heated to reflux at 36 h with azeotropic removal of water. After being cooled to rt, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO_3 solution and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , concentrated *in vacuo* to give corresponding

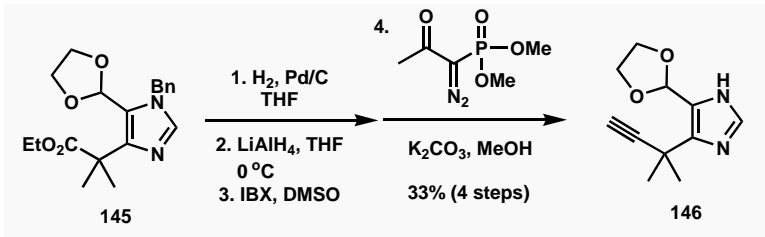
crude acetal, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude product in THF (12 ml) at 0 °C was added LiAlH₄ (53 mg, 1.39 mmol, 1.2 eq.). After the reaction mixture was stirred for 20 min, the reaction was quenched with H₂O. And the resultant solution was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to afford corresponding crude alcohol, which was used in the next step without further purification.

To a stirring mixture of crude alcohol and 1-Me-AZADO (5.8 mg, 3.5 μmol, 3 mol%) in CH₂Cl₂ (3.9 ml) and saturated NaHCO₃ solution (2.0 ml) containing KBr (14 mg, 0.12 mmol, 10 mol%) and Bu₄NBr (19 mg, 0.058 mmol, 5 mol%) was added dropwise a premixed solution of aqueous NaOCl (2.45 M in H₂O, 0.95 ml) and saturated NaHCO₃ solution (2.0 ml) at 0 °C over 5 min. The mixture was vigorously stirred for 5 min at 0 °C, then the reaction was quenched with aqueous Na₂SO₃. The aqueous layer was separated and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to give corresponding crude aldehyde, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude aldehyde in MeOH (3.0 ml) at rt were added dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (223 mg, 1.16 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (3.0 ml) and K₂CO₃ (240 mg, 1.74 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 10 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give alkyne **149** as a colorless oil (249 mg, 0.84 mmol, 72% for 4 steps).

IR (neat) : 3286, 2979, 2932, 2893, 2108, 1719, 1568, 1501, 1455, 1395 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz , CDCl₃) δ: 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 4H), 2.29 (s, 1H), 1.66 (s, 6H) ; ¹³C-NMR (100 MHz , CDCl₃) δ: 147.1, 137.2, 136.4, 128.6, 127.8, 127.5, 120.2, 97.3, 91.0, 68.8, 64.7, 49.9, 31.2, 31.1 ; MS *m/z* : 296 (M⁺), 91 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. C₁₈H₂₀O₂N₂ : 296.1525, Found : 296.1522



4-(1,1-Dimethylprop-2-ynyl)-5-[1,3]dioxolan-2-yl-1H-imidazole (146) : A solution of Bn-imidazole **145** (1.01 g, 2.94 mmol) in THF (15 ml) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (203 mg) under atmospheric pressure of H₂. After the reaction mixture was stirred for 15 h, the mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide an NH-imidazole product that was used in the next reaction without further purification.

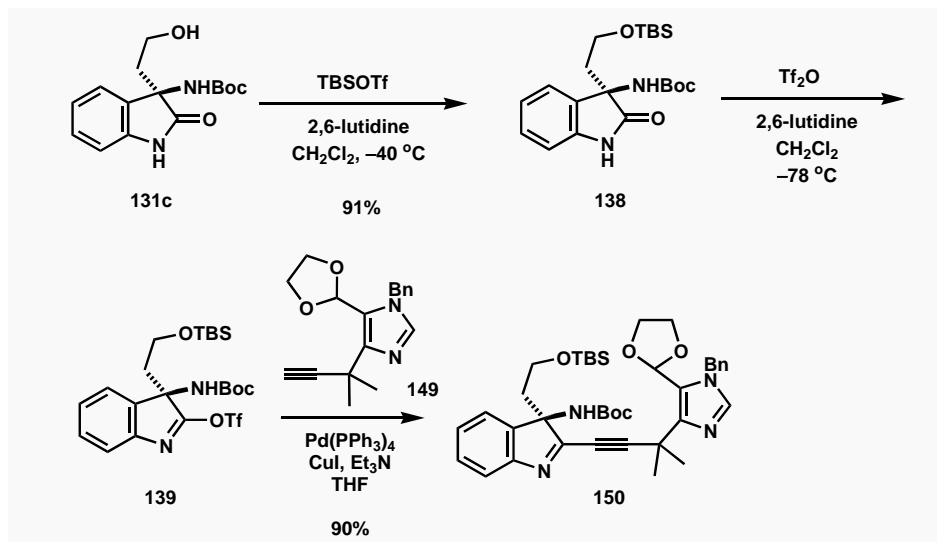
To a solution of crude product in THF (15 ml) at 0 °C was added LiAlH₄ (156 mg, 4.12 mmol, 1.4 eq.). After the reaction mixture was stirred for 30 min, the reaction was quenched with H₂O. And the resultant mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to provide the mixture of alcohol and aldehyde that was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude alcohol and aldehyde in DMSO (10 ml) was added IBX (659 mg, 2.35 mmol, 0.80 eq.) at rt. After the reaction mixture was stirred for 1.5 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with CHCl₃, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to provide an aldehyde that was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude aldehyde in MeOH (7.0 ml) at rt were added dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (451 mg,

2.35 mmol, 0.80 eq.) in MeOH (3.0 ml) and K₂CO₃ (488 mg, 3.53 mmol, 1.2 eq.). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (5:95 MeOH:CHCl₃) to give alkyne **146** as a yellow oil (197 mg, 0.955 mmol, 33% for 4 steps).

IR (neat) : 3282, 2979, 2889, 2109, 1459, 1389 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.67 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 141.3, 132.8, 124.0, 97.4, 90.1, 69.4, 65.2, 31.5, 30.8; MS *m/z* : 206 (M⁺), 191 (100 %); HRMS (EI) Calcd. C₁₁H₁₄O₄N₂ : 206.1055, Found : 206.1044



3-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-tert-butyldimethylsiloxyethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-one (138) : To a solution of alcohol **131c** (503 mg, 1.72 mmol) in CH₂Cl₂ (8.6 ml) were added 2,6-lutidine (0.60 ml, 5.16 mmol, 3.0 eq.) and TBSOTf (0.59 ml, 2.58 mmol, 1.5 eq.) at -40 °C. After the reaction mixture was stirred for 8 h, the reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with 10% HCl and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give TBS ether **138** as a white amorphous (640 mg, 1.57 mmol, 91%).

IR (neat) : 3374, 3292, 2954, 2929, 2857, 1724, 1622, 1472 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (br, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (br, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 3.1, 8.9, 14.7 Hz, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.32 (br, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 179.0, 154.0, 140.4, 128.5, 122.9, 122.2, 112.7, 110.4, 79.6, 61.8, 59.0, 38.3, 28.2, 25.8, 18.0, -5.7; MS *m/z* : 349 (M⁺ - 57), 293 (100%); HRMS (EI) Calcd. C₁₇H₂₅O₄N₂Si : 349.1584, Found : 349.1566

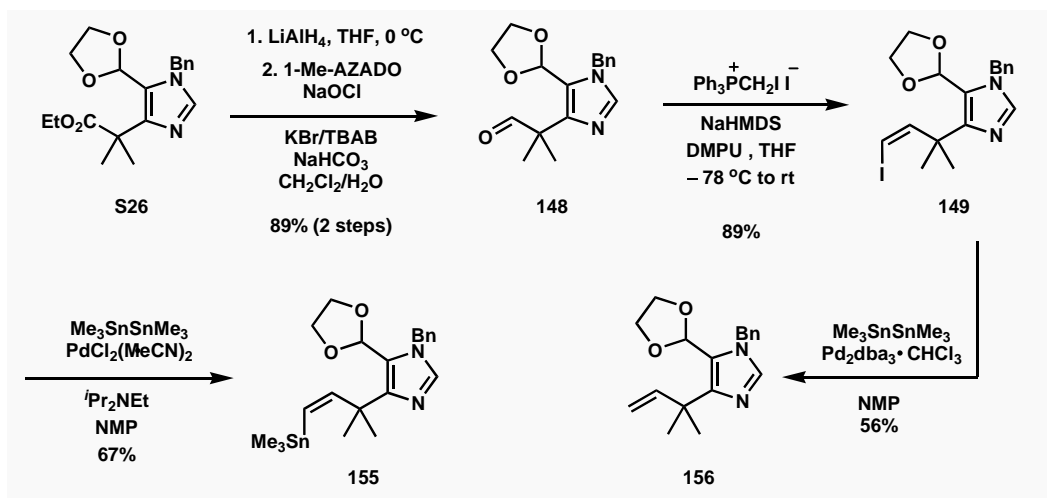
Coupling product 150 : To a mixture of lactam **138** (190 mg, 0.467 mmol) and 2,6-lutidine (0.16 ml, 1.40 mmol, 3.0 eq.) in CH₂Cl₂ (4.7 ml) was added Tf₂O (0.12 ml, 0.70 mmol, 1.5 eq.) at -78 °C. After the reaction mixture was stirred for 1 h, 2-propanol (0.36 ml, 4.7 mmol, 10 eq.) was added and stirred for 30 min. The reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (Merck Silica gel 60 F₂₅₄, 1:2 AcOEt:hexane) to give triflate **139** as colorless oil, which was not fully characterized because of instability of triflate **139**. (caution : After the column chromatography, the solvent must not completely be removed. If the solvent was completely concentrated, triflate **139** was decomposed to lactam **138**).

To a solution of colorless oil of **139** in degassed THF (4.7 ml) were added Et₃N (0.65 ml, 4.7 mmol, 10 eq.), alkyne **149** (125 mg, 0.420 mmol, 1.0 eq.), CuI (27 mg, 0.14 mmol, 30 mol%), and Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 47 μmol, 10 mol%) at rt. After the reaction mixture was stirred for 2 h, water was added and the resultant mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give coupling product **150** as a white amorphous solid (288 mg, 0.421 mmol, 90%).

IR (neat) : 3378, 2953, 2929, 2886, 2220, 1716, 1500, 1455 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (500 MHz , CDCl₃) δ: 7.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.21 (m, 10H), 6.69 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 4H), 3.78 (br, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.26 (br, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ; ¹³C-NMR (125 MHz ,CDCl₃) δ: 168.9, 153.7, 146.3, 139.5, 137.3, 136.4, 128.8, 128.7, 127.9, 127.7, 126.4, 121.9, 121.7, 120.9, 107.8, 97.3, 79.9, 75.6, 71.9, 64.9, 64.8, 59.7, 50.0, 37.8, 32.5, 30.8, 28.0, 26.0, 25.9, 18.0, –5.58, –5.60 ; MS *m/z* : 685 (M⁺), 91 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. C₃₉H₅₂O₆N₄Si : 685.3785, Found : 685.3792

第2章第4節 *cis*-オレフィンの構築に関する検討 (Stille カップリング)

Preparation of alkenyl iodide 155



Ester **S26** : Ester **S26** was prepared by the acetalization of aldehyde **146** (See scheme 61).

IR (neat) : 2979, 2932, 1723, 1383, 1337 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.1, 146.2, 137.2, 136.5, 128.7, 127.9, 127.3, 120.7, 97.4, 64.7, 60.8, 49.8, 43.5, 26.9, 14.0 ; MS m/z : 344 (M^+), 271 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$: 344.1736, Found : 344.1727.

2-(1-Benzyl-5-[1,3]dioxolan-2-yl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropionaldehyde (148) : To a solution of ester **S26** (2.06 g, 5.98 mmol) in THF (30 ml) at 0°C was added LiAlH_4 (272 mg, 7.18 mmol, 1.2 eq.). After the reaction mixture was stirred for 20 min, the reaction was quenched with H_2O . And the resultant mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to afford corresponding crude alcohol, which was used in the next step without further purification.

To a stirring mixture of alcohol and 1-Me-AZADO (30 mg, 0.179 mmol, 3 mol%) in CH_2Cl_2 (20 ml) and aqueous saturated NaHCO_3 (10 ml) containing KBr (71 mg, 0.598 mmol, 10 mol%) and Bu_4NBr (96 mg, 0.299 mmol, 5 mol%) was added dropwise a premixed solution of aqueous NaOCl (2.45 M in H_2O , 4.89 ml, 2.0 eq.) and aqueous saturated NaHCO_3 (10 ml) at 0°C over 5 min. The mixture was vigorously stirred for 5 min at 0°C , then the reaction mixture was quenched with aqueous Na_2SO_3 . The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt:hexane) to give coupling aldehyde **148** as a colorless oil (1.60 g, 5.32 mmol, 89% for 2 steps).

IR (neat) : 2973, 2929, 2894, 1722, 1561, 1499, 1455, 1393, 1362 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.58 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.18 – 7.16 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 4H), 1.48 (s, 6H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 202.1, 143.1, 138.3, 136.1, 128.8, 128.0, 127.3, 122.2, 97.1, 64.7, 49.9, 47.9, 22.7 ; MS m/z : 300 (M^+), 271 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$: 300.1474, Found : 300.1507

(Z)-1-Benzyl-5-[1,3]dioxolan-2-yl-4-(3-iodo-1,1-dimethylpropenyl)-1H-imidazole (149) : To a solution of $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}^-$ (4.48 g, 7.99 mmol, 1.5 eq.) in THF (13 ml) at rt was added NaHMDS (1.9 M in THF, 3.93 ml, 7.46 mmol, 1.4 eq.).

After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, DMPU (4.83 ml, 40.0 mmol, 7.5 eq.) was added. After the reaction mixture was stirred for 10 min, aldehyde **148** (1.60 g, 5.33 mmol) in THF (13 ml) was added to the mixture and warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the mixture was stirred for 30 min, saturated NH_4Cl solution was added and the resultant mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt:hexane) to alkenyl iodide **149** as a yellow oil (2.01 g, 0.473 mmol, 89%).

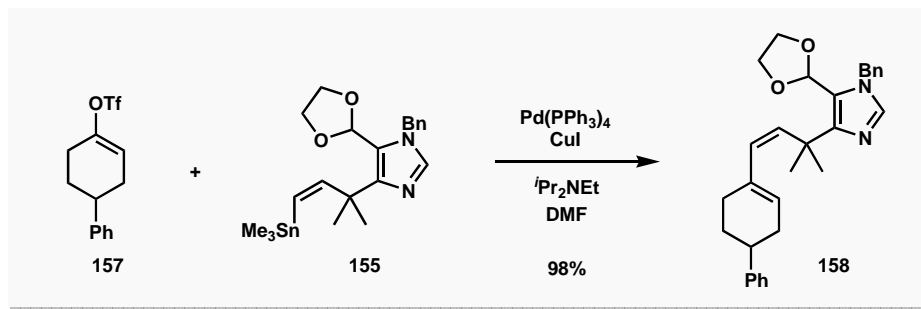
IR (neat) : 2970, 2889, 1599, 1565, 1499, 1455, 1390, 1361 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 – 7.21 (m, 6H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 4H), 1.56 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.1, 147.9, 137.2, 136.8, 128.5, 127.6, 127.2, 120.4, 97.7, 78.9, 64.7, 49.8, 39.1, 29.7; MS m/z : 424 (M^+), 297 (100%); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}$: 424.0648, Found: 424.0639

1-Benzyl-4-(1,1-dimethylpropenyl)-5-[1,3]dioxolan-2-yl-1H-imidazole (156) (Table 9, entry 4) : A solution of alkenyl iodide **149** (42.9 mg, 0.101 mmol) in NMP (1.0 ml) was frozen with liquid nitrogen and degassed once under high vacuum using the freeze/pump/thaw method with an atmosphere of argon. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (10 mg, 10 μmol , 10 mmol%) was added and the resulting mixture was thoroughly degassed three times in the same way. $\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$ (46 μl , 0.222 mmol, 2.2 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 40 min. Et_2O and water were added and the resultant mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to alkene **156** as a yellow oil (16.9 mg, 0.0366 mmol, 56%).

IR (neat) : 3434, 2979, 1378, 1369 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 – 7.16 (m, 6H), 6.16 (dd, $J = 17.4, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 17.4\text{ Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 4H), 1.45 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.5, 147.7, 137.5, 136.8, 128.7, 127.8, 127.4, 120.2, 110.5, 97.9, 64.7, 49.9, 38.8, 28.7; MS m/z : 298 (M^+), 283 (100%); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$: 298.1651, Found: 298.1692

(Z)-1-Benzyl-4-(1,1-dimethyl-3-trimethylstannanylpropenyl)-5-[1,3]dioxolan-2-yl-1H-imidazole (155) (Table 9, entry 5) : A solution of alkenyl iodide **149** (140 mg, 0.330 mmol) in NMP (3.3 ml) was frozen with liquid nitrogen and degassed once under high vacuum using the freeze/pump/thaw method with an atmosphere of argon. $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (8.6 mg, 33 μmol , 10 mmol%) was added and the resulting mixture was thoroughly degassed three times in the same way. $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (29 μl , 0.165 mmol, 50 mol%) and $\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$ (151 μl , 0.727 mmol, 2.2 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. Et_2O and saturated NaHCO_3 solution were added and the resultant mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane containing Et_3N 2%) to alkenyl stannane **155** as a yellow oil (102 mg, 0.221 mmol, 67%).

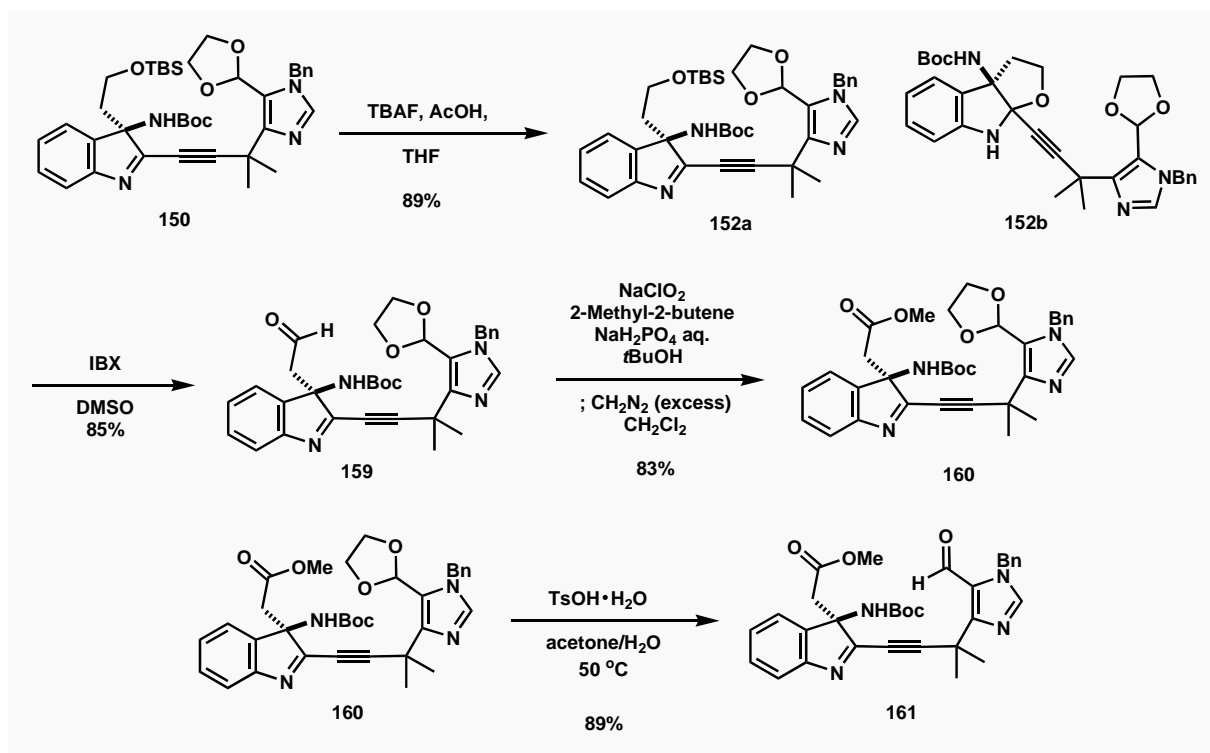
IR (neat) : 2967, 2890, 1589, 1561, 1499, 1455, 1391, 1358 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 13.9\text{ Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.81 (d, $J = 13.9\text{ Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 0.11 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.1, 150.7, 137.2, 136.6, 128.7, 127.8, 127.7, 126.5, 120.1, 98.0, 64.7, 49.9, 40.3, 29.8, -7.3 ; MS m/z : 463.1 ($\text{M}^+ + 1$), 91.0 (100%); HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2\text{Sn}$: 463.1408, Found: 463.1423



(Z)-1-Benzyl-4-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylcyclohex-1-enyl)propenyl]-5-[1,3]dioxolan-2-yl-1H-imidazole (158) : To a solution of triflate **157** in degassed DMF (0.50 ml) were added *i*Pr₂NEt (97 μ l, 0.555 mmol, 10 eq.), CuI (3.2 mg, 16.7 μ mol, 30 mol%), Pd(PPh₃)₄ (6.5 mg, 5.6 μ mol, 10 mol%), and stannane **155** (51.4 mg, 0.111 mmol, 2.0 eq.) in DMF (0.50 ml) at rt. After the reaction mixture was stirred for 2.5 h, water was added and the resultant mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give coupling product **158** as a yellow oil (25.0 mg, 0.0550 mmol, 98%).

IR (neat) : 2963, 2923, 2893, 1496, 1454, 1390, 1360 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.30 – 7.15 (m, 11H), 6.17 (s, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 4H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.17 – 1.96 (m, 4H), 1.85 – 1.83 (m, 1H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 151.4, 147.3, 139.3, 136.8, 136.7, 133.9, 131.2, 128.7, 128.3, 127.9, 127.6, 126.9, 125.7, 119.7, 98.1, 64.6, 49.9, 39.6, 37.6, 33.7, 31.58, 31.57, 29.9, 29.5 ; MS *m/z* : 454 (M⁺+1), 454 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₃₀H₃₄O₂N₂ : 454.2620, Found : 454.2627

第2章第5節 C2位の増炭反応の検討



Alcohol 152a and indoline 152b : To a solution of TBS ether **150** (21.9 mg, 0.0317 mmol) in THF (3.1 ml) were added AcOH (2.9 μ l, 0.0512 mmol, 1.6 eq.) and TBAF (1.0 M in THF, 63.4 μ l, 0.0634 mmol, 2.0 eq.) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 2 h, the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (6:1 AcOEt:hexane) to give the mixture of alcohol **152a** and **152b** as a white amorphous solid (16.2 mg, 0.0283 mmol, 89%).

IR (neat) : 3347, 2977, 2930, 2221, 1714, 1500, 1455, 1392, 1365 cm^{-1} ; MS m/z : 571 ($\text{M}^+ + 1$), 91 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{N}_4$: 571.6864, Found : 571.2913

Aldehyde 159 (Table 11, entry 6) : To a solution of alcohol **152a** and **152b** (178 mg, 0.312 mmol) in DMSO (3.0 ml) was added IBX (175 mg, 0.624 mmol, 2.0 eq.) at rt. After the reaction mixture was stirred for 2.0 h, the reaction was quenched with a saturated NaHCO_3 solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (6:1 AcOEt:hexane) to give aldehyde **159** as a white amorphous solid (151 mg, 0.266 mmol, 85%).

IR (neat) : 3348, 2979, 2930, 2220, 1716, 1500, 1455, 1392, 1366 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.48 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.40 – 7.18 (m, 9H), 6.64 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 4H), 3.00 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.21 (br, 9H) ; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 198.6, 153.6, 153.5, 146.6, 138.3, 137.5, 136.3, 129.6, 128.8, 128.0, 127.5, 127.2, 122.6, 122.0, 120.9, 109.6, 97.3, 80.9, 74.2, 69.7, 65.2, 64.8, 50.0, 47.2, 32.3, 30.8, 27.9 ; MS m/z : 569 ($\text{M}^+ + 1$), 91 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_4$: 569.2764, Found : 569.2773

Methyl ester 160 : To a solution of aldehyde **159** (50.1 mg, 0.0881 mmol) in t BuOH (0.88 ml) were added 2-methyl-2-butene (94 μ l, 0.881 mmol, 10 eq.) and NaH_2PO_4 aq. (0.52 M, 0.339 ml, 0.176 mmol, 2.0 eq.) and NaClO_2 (80%, 20 mg, 0.176 mmol, 2.0 eq.) at rt and stirred for 10 min. The reaction mixture was diluted with CHCl_3 and water

was added and the resultant solution was extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. To a solution of crude mixture in CH_2Cl_2 (1.0 ml) at 0 °C was added a solution of CH_2N_2 in Et_2O (0.7 ml). The reaction was allowed to warm to rt and stirred for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (2:1 to 4:1 AcOEt:hexane) to give methyl ester **160** as a white amorphous solid (43.8 mg, 0.0732 mmol, 83% for 2 steps)

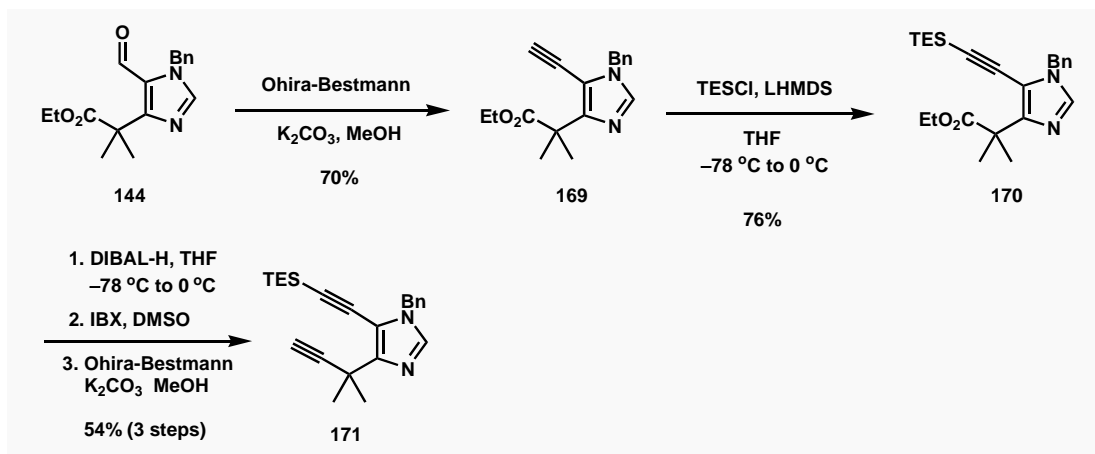
IR (neat) : 3405, 2979, 2928, 2215, 1718, 1499, 1455, 1365 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 9H), 6.69 (s, 1H), 6.36 (br, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.06 – 3.96 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.21 (br, 9H) ; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.6, 166.9, 153.6, 153.3, 146.3, 138.3, 137.4, 136.5, 129.4, 128.7, 127.9, 127.5, 126.9, 121.83, 121.80, 121.0, 108.7, 97.3, 80.6, 74.4, 69.3, 65.1, 64.8, 52.0, 50.0, 39.6, 32.3, 31.1, 30.3, 27.9 ; MS m/z : 599 (M^+ +1), 91 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_4$: 599.2869, Found : 599.2894

Aldehyde 161 : To a solution of acetal **160** (130 mg, 0.217 mmol) in acetone/ H_2O (2.2/0.20 ml) was added $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8.3 mg, 43.5 μmol , 20 mol%) at rt. After the reaction mixture was stirred for 30 min at 50 °C, the reaction was quenched with a saturated NaHCO_3 solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (2:1 AcOEt:hexane containing 2% Et_3N) to give aldehyde **161** as a yellow oil (107 mg, 0.193 mmol, 89%).

IR (neat) : 3390, 2925, 2360, 1719, 1664, 1499, 1455, 1364 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.6 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 5H), 6.34 (br, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.81 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.83 (s, 6H), 1.19 (br, 9H) ; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 180.3, 170.2, 166.4, 157.6, 153.3, 140.7, 138.4, 135.6, 129.6, 128.9, 128.7, 128.3, 127.8, 127.2, 125.7, 122.0, 121.8, 107.3, 80.7, 75.7, 69.3, 52.1, 51.0, 39.8, 33.4, 31.3, 31.1, 27.8 ; MS m/z : 555 (M^+ +1), 91 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_4$: 555.2607, Found : 555.2607

第2章第6節 アルキニルイミダゾール 171 をカップリングパートナーとして用いた検討

Preparation of imidazole 171 and Sonogashira coupling



Ethyl 2-(1-Benzyl-5-ethynyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropionate (169) : To a solution of aldehyde **144** (111 mg, 0.370 mmol) in MeOH (2.0 ml) at rt were added dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (106 mg, 0.554 mmol, 1.5 eq.) in MeOH (1.7 ml) and K_2CO_3 (102 mg, 0.739 mmol, 2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred for 10 h, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 AcOEt:hexane) to give alkyne **169** as a yellow oil (75.9 mg, 0.256 mmol, 70%).

IR (neat) : 3280, 2980, 2935, 2106, 1728, 1496, 1469, 1455, 1384, 1362 cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37 (s, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.3, 175.8, 150.7, 140.7, 135.8, 128.9, 128.1, 127.4, 87.7, 72.5, 60.7, 49.2, 44.1, 25.4, 14.1 ; MS m/z : 296 (M^+), 223 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $C_{18}H_{20}N_2O_2$: 296.1525, Found : 296.1532

Ethyl 2-(1-Benzyl-5-triethylsilyl-ethynyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropionate (170) : To a solution of alkyne **169** (40.9 mg, 0.138 mmol) in THF (1.4 ml) at -78 °C was added LHMDS (1.6 M in THF, 0.13 ml, 0.207 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 1 h, TESCl (0.035 ml, 0.207 mmol, 1.5 eq.) was added. The reaction mixture was gradually allowed to warm up to 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 30 min, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give alkyne **170** as a yellow oil (43.1 mg, 0.105 mmol, 76%).

IR (neat) : 2955, 2874, 2150, 1733, 1456 cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 8.4$ Hz, 9H), 0.61 (q, $J = 8.4$ Hz, 6H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 175.8, 150.3, 136.0, 135.6, 128.8, 128.1, 127.4, 112.1, 103.2, 94.2, 60.7, 49.3, 44.2, 25.4, 14.1, 7.4, 4.3 ; MS m/z : 410.2 (M^+), 337.2 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $C_{24}H_{34}N_2O_2$: 410.2390, Found : 410.2401

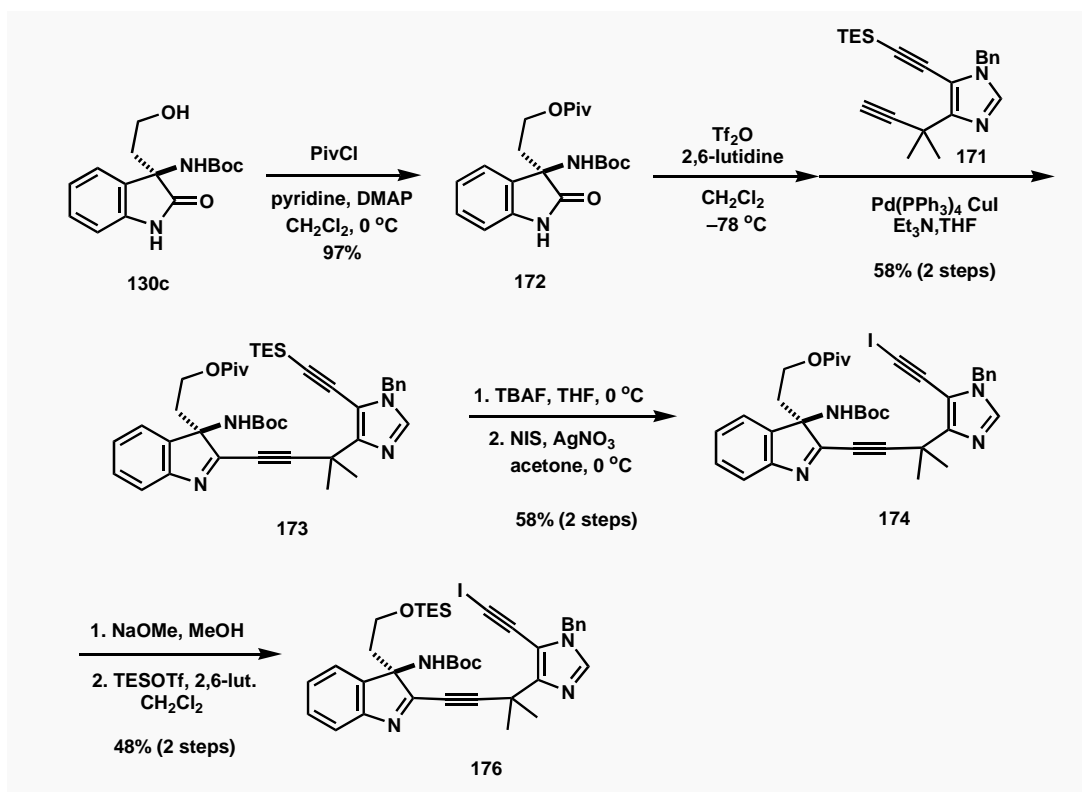
1-Benzyl-4-(1,1-dimethylprop-2-ynyl)-5-(triethylsilyl)ethynyl-1H-imidazole (171) : To a solution of ester **170** (43.1 mg, 0.106 mmol) in THF (1.1 ml) at -78 °C was added DIBAL-H (1.0 M in toluene, 0.127 ml, 0.127 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was gradually allowed to warm up to 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 20 min, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution and MeOH. The resultant solution was filtered through a Celite pad,

and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give corresponding crude mixture of alcohol and aldehyde, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude mixture in DMSO (1.0 ml) was added IBX (35.6 mg, 0.127 mmol, 1.2 eq.) at rt. After the reaction mixture was stirred for 2.0 h, the reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to give corresponding crude aldehyde, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude aldehyde in MeOH (0.50 ml) at rt were added dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (20 mg, 0.106 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (0.50 ml) and K₂CO₃ (22 mg, 0.159 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 30 min, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:3 to 1:2 AcOEt:hexane) to give alkyne **171** as a yellow oil (20.8 mg, 0.0574 mmol, 54% for 3 steps)

IR (neat) : 3309, 2955, 2931, 2914, 2874, 2149, 1457 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 – 7.30 (m, 4H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.71 (s, 6H), 0.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.63 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 150.7, 135.9, 135.6, 128.9, 128.1, 127.6, 111.5, 103.7, 94.5, 90.1, 68.4, 49.3, 32.8, 29.6, 7.5, 4.3 ; MS *m/z* : 362 (M⁺), 293 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. C₂₃H₃₀N₂Si : 362.2178, Found : 362.1191



3-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-pivaloyloxyethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-one (172) : To a solution of alcohol **130c** (1.03 g, 3.51 mmol) in CH₂Cl₂ (18 ml) were added pyridine (1.42 ml, 17.5 mmol, 5.0 eq.), PivCl (1.51 ml, 12.3 mmol, 3.5 eq.), and DMAP (43 mg, 0.351 mmol, 10 mol%) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 11 h, water was added and the resultant mixture was extracted with AcOEt. The extracts were washed with 10% HCl and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 AcOEt:hexane) to give Piv ester **172** as a white amorphous solid (1.28 mg, 3.40 mmol, 97%).

IR (neat) : 3271, 2977, 1728, 1622, 1473, 1367 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.72 (br, 1H), 7.22 – 7.21 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.21 (br, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 1.23

(s, 18H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.7, 178.0, 153.8, 140.4, 130.5, 128.9, 123.0, 122.6, 110.4, 80.6, 60.9, 59.9, 38.7, 35.8, 28.0, 27.0; MS m/z : 376 (M^+), 147 (100%); HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_2$: 376.1998, Found: 376.1989

Coupling product 173: To a mixture of lactam **172** (147 mg, 0.389 mmol) and 2,6-lutidine (0.137 ml, 1.17 mmol, 3.0 eq.) in CH_2Cl_2 (3.9 ml) was added TiF_4 (0.099 ml, 0.586 mmol, 1.5 eq.) at -78°C . After the reaction mixture was stirred for 1 h, 2-propanol (0.298 ml, 3.89 mmol, 10 eq.) was added and stirred for 1 h. The reaction was quenched with a saturated NaHCO_3 solution. The mixture was extracted with Et_2O , washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to give corresponding crude triflate as yellow oil, which was used in the next step without further purification.

To a solution of triflate in degassed THF (0.90 ml) were added Et_3N (0.547 ml, 3.89 mmol, 10 eq.), alkyne **171** (134 mg, 0.370 mmol, 0.95 eq.) in THF (1.0 ml), CuI (22.0 mg, 0.117 mmol, 30 mol%) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45.0 mg, 38.9 μmol , 10 mol%) at rt. After the reaction mixture was stirred for 3 h, water was added and the resultant mixture was extracted with AcOEt . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:0 AcOEt :hexane) to give coupling product **173** as a colorless oil (163 mg, 0.226 mmol, 58%).

IR (neat): 3437, 3369, 3267, 2957, 2933, 2874, 2224, 2151, 1719, 1707, 1456, 1365 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 5H), 7.24 – 7.22 (m, 4H), 5.74 (br, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.17 (s, 18H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.23 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.9, 168.0, 153.8, 153.6, 149.6, 139.0, 135.84, 135.80, 129.0, 128.9, 128.2, 127.7, 126.6, 122.1, 121.7, 111.6, 109.2, 103.8, 94.5, 80.2, 74.8, 71.1, 60.4, 49.3, 38.6, 35.3, 34.1, 28.9, 27.9, 27.0, 7.5, 4.3; MS m/z : 722 ($\text{M}^+ + 1$), 91 (100%); HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{N}_4\text{Si}$: 721.0146, Found: 721.3638

Iodoacetylene 174: To a solution of TES acetylene **173** (282 mg, 0.391 mmol) in THF (2.0 ml) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.587 ml, 0.587 mmol, 1.5 eq.) at 0°C . After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution. The mixture was extracted with AcOEt , washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give corresponding crude acetylene, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude acetylene in acetone (3.6 ml) were added NIS (123 mg, 0.546 mmol, 1.5 eq.) and AgNO_3 (31 mg, 0.182 mmol, 50 mol%) at 0°C in the dark. After the reaction mixture was stirred for 1 h, the reaction was diluted with AcOEt , and was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution. The mixture was washed with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 to 2:1 AcOEt :hexane) to give iodide **174** as a yellow oil (163 mg, 0.226 mmol, 58%).

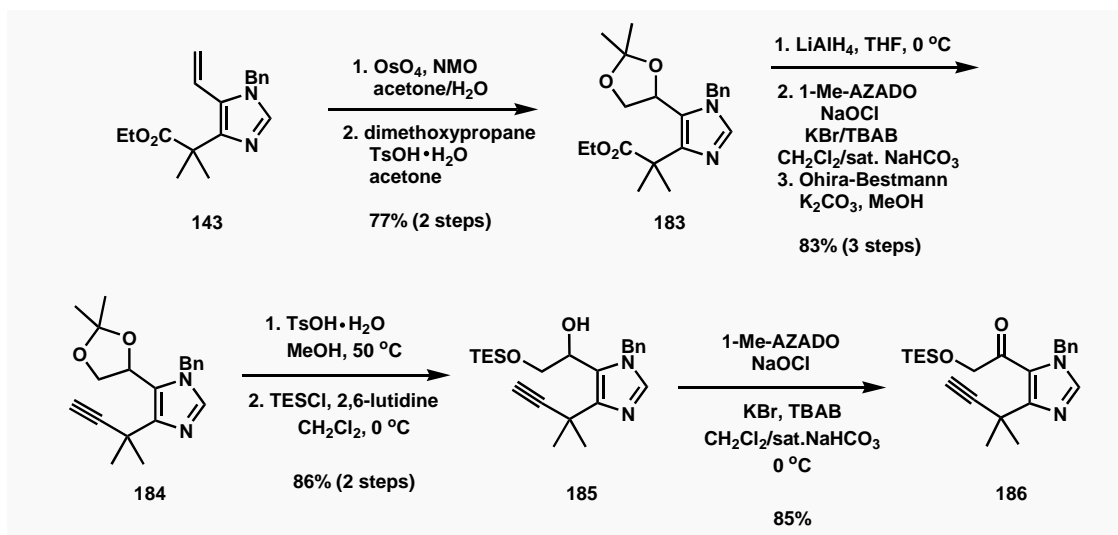
IR (neat): 3268, 2977, 2931, 2224, 1712, 1497, 1481, 1455, 1366 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 9H), 5.59 (br, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 2.00 (dt, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.18 (s, 18H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.9, 168.0, 153.8, 153.5, 150.4, 18.9, 135.7, 135.5, 129.1, 129.0, 128.3, 127.8, 126.7, 122.0, 121.7, 112.4, 108.3, 82.8, 80.4, 74.8, 71.0, 60.4, 49.6, 38.6, 35.3, 33.4, 29.2, 29.1, 27.9, 27.1; MS m/z : 733 ($\text{M}^+ + 1$), 91 (100%); HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_4\text{I}$: 733.2251, Found: 733.2258

TES ether 176: To a solution of Piv ester **174** (20.2 mg, 27.6 μmol) in MeOH (0.30 ml) was added NaOMe (7.5 mg, 0.138 mmol, 5.0 eq.) at rt. After the reaction mixture was stirred for 13.5 h, the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution. The mixture was extracted with AcOEt , washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in*

vacuo to give corresponding crude alcohol, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude alcohol in CH_2Cl_2 (0.30 ml) were added 2,6-lutidine (19.2 μl , 0.166 mmol, 6.0 eq.) and TESOTf (18.8 μl , 82.8 μmol , 3 eq.) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 2 h, the reaction was quenched with a saturated NaHCO_3 solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (2:1 AcOEt:hexane) to give TES ether **176** as a yellow oil (14.0 mg, 18.4 μmol , 48%).

IR (neat) : 3374, 2955, 2932, 2874, 2360, 2223, 1713, 1497, 1455, 1365 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 5H), 7.24 – 7.20 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 3.95 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.50 (ddd, J = 3.2, 4.9, 14.4 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.00 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.64 (q, J = 8.0 Hz, 6H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.2, 153.7, 153.5, 150.5, 140.0, 135.6, 135.5, 129.0, 128.7, 128.3, 127.9, 126.3, 121.8, 121.6, 120.8, 112.4, 107.2, 82.9, 79.9, 75.3, 72.0, 59.5, 49.5, 38.2, 33.4, 29.5, 29.2, 28.0, 6.79, 4.32 ; MS m/z : 763 ($\text{M}^+ + 1$), 91 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}_4\text{ISi}$: 763.2540, Found : 753.2598



Ethyl 2-[1-Benzyl-5-(2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methylpropionate (183) : To a stirred of vinyl imidazole **143** (1.96 g, 6.58 mmol) and NMO (1.16 g, 9.86 mmol) in acetone/ H_2O (10/20 ml) was added OsO_4 (0.1965 M in THF, 1.0 ml, 0.197 mmol, 3 mol%). After being stirred for 3 h at rt, the reaction was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ solution and the resultant solution was extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated.

The obtained crude diol was dissolved in acetone (118 ml), and 2,2-dimethoxypropane (8.09 ml, 65.8 mmol) and $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.38 g, 7.24 mmol, 1.1 eq.) were added. After being stirred for 10 h at rt, saturated NaHCO_3 solution was added, and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt:hexane) to give acetone **183** as a white amorphous solid (1.90 g, 5.09 mmol, 77% for 2 steps).

IR (neat) : 2982, 2936, 1724, 1499, 1455, 1380 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 4.02 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.3, 144.5, 137.4, 136.7, 128.8, 127.8, 126.8, 121.7, 109.2, 69.1, 67.5, 60.9, 49.1, 43.3, 27.1, 26.6, 25.9, 23.6, 14.0 ; MS m/z : 372.2 (M^+), 314.2 (100 %) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$: 372.2049, Found : 372.2019

1-Benzyl-5-(2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-yl)-4-(1,1-dimethylprop-2-ynyl)-1H-imidazole (184) : To a solution of ester **183** (500 mg, 1.34 mmol) in THF (6.7 ml) at 0°C was added LiAlH_4 (61 mg, 1.61 mmol, 1.2 eq.). After the reaction mixture was stirred for 20 min, the reaction was quenched with H_2O . And the resultant mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to afford corresponding crude alcohol, which was used in the next step without further purification.

To a stirring mixture of crude alcohol and 1-Me-AZADO (11 mg, 67.1 μmol , 5 mol%) in CH_2Cl_2 (4.5 ml) and aqueous saturated NaHCO_3 (2.5 ml) containing KBr (16 mg, 0.134 mmol, 10 mol%) and Bu_4NBr (22 mg, 0.067 mmol, 5 mol%) was added dropwise a premixed solution of aqueous NaOCl (2.09 M in H_2O , 0.96 ml, 1.5 eq.) and aqueous saturated NaHCO_3 (2.0 ml) at 0°C over 5 min. The mixture was vigorously stirred for 5 min at 0°C , then the reaction was quenched with aqueous Na_2SO_3 . The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 .

The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to give corresponding crude aldehyde, which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude aldehyde in MeOH (3.7 ml) at rt were added dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (258 mg, 1.34 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (3.0 ml) and K_2CO_3 (278 mg, 2.01 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred for 1 h, water was added and the resultant solution was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt:hexane) to give alkyne **184** as a colorless oil (362 mg, 1.12 mmol, 83% for 3 steps).

IR (neat) : 3285, 2982, 2935, 1500, 1455, 1380 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (s, 3H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.3, 137.3, 136.7, 128.9, 127.9, 126.9, 121.5, 109.0, 91.6, 69.1, 68.7, 67.2, 49.2, 31.1, 30.9, 26.0, 23.8 ; MS m/z : 324 (M^+), 253 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$: 324.4168, Found : 324.1822

1-[1-Benzyl-4-(1,1-dimethylprop-2-ynyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-triethylsiloxyethanol (185) : To a solution of acetone **184** (362 mg, 1.12 mmol) in MeOH (5.6 ml) was added $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (638 mg, 3.35 mmol, 3.0 eq.) at rt. After the reaction mixture was stirred for 30 min at 50 $^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with a saturated NaHCO_3 solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give corresponding crude diol, which was used in the next step without further purification.

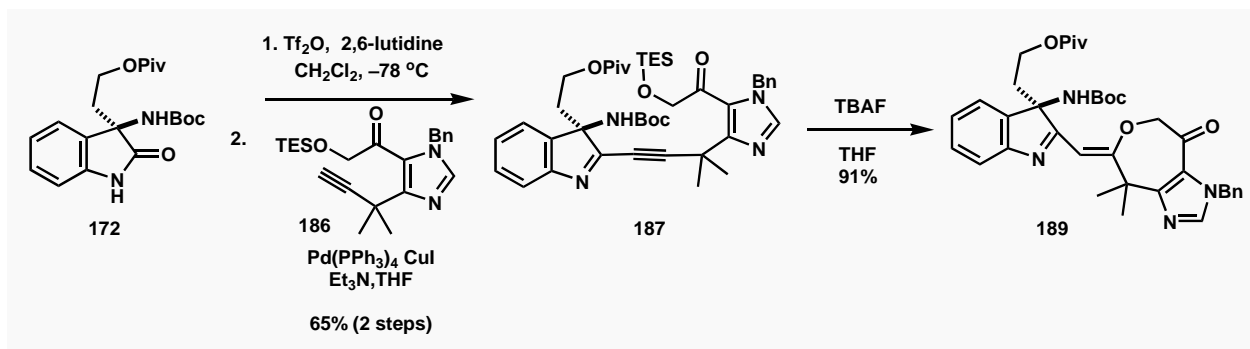
To a solution of crude diol in CH_2Cl_2 (5.5 ml) were added 2,6-lutidine (0.391 ml, 3.36 mmol, 3.0 eq.) and TESCl (0.282 ml, 1.68 mmol, 1.5 eq.) at 0 $^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 1 h, the reaction was diluted with AcOEt and H_2O . The mixture was extracted with AcOEt, washed with saturated NH_4Cl solution and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:1 AcOEt:hexane) to give TES ether **185** as a white solid (384 mg, 0.963 mmol, 86% for 2 steps).

mp: 121 – 124 $^\circ\text{C}$ (AcOEt/hexane, needle) ; IR (neat) : 3254, 3114, 2952, 2875, 1505, 1456, 1356 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.69 (dd, J = 3.9, 10.2 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 3.9, 10.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.2, 10.2 Hz, 1H), 2.92 (br, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.50 (q, J = 8.0 Hz, 6H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.5, 137.3, 137.1, 128.8, 127.7, 126.6, 123.8, 91.4, 68.7, 66.9, 65.1, 49.8, 31.2, 31.0, 30.9, 6.6, 4.1 ; MS m/z : 398 (M^+), 253 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2\text{Si}$: 398.6138, Found : 398.2382

1-[1-Benzyl-4-(1,1-dimethyl-prop-2-ynyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-triethylsiloxy-ethanone (186) : To a stirring mixture of alcohol **185** (349 mg, 0.876 mmol) and 1-Me-AZADO (7.3 mg, 43.8 μmol , 5 mol%) in CH_2Cl_2 (6.0 ml) and aqueous saturated NaHCO_3 (3.0 ml) containing KBr (10 mg, 87.6 μmol , 10 mol%) and Bu_4NBr (14 mg, 43.8 μmol , 5 mol%) was added dropwise a premixed solution of aqueous NaOCl (2.09 M in H_2O , 0.838 ml, 2.0 eq.) and aqueous saturated NaHCO_3 (3.0 ml) at 0 $^\circ\text{C}$ over 5 min. The mixture was vigorously stirred for 15 min at 0 $^\circ\text{C}$, then the reaction was quenched with aqueous Na_2SO_3 . The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:4 to 1:2 AcOEt:hexane) to give ketone **186** as a colorless oil (324 mg, 0.817 mmol, 85%).

IR (neat) : 3308, 2955, 2876, 1693, 1497, 1456, 1380, 1357 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (s, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 3H), 7.07 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.69 (s, 6H), 0.91 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.55 (q, J = 8.0 Hz, 6H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.5, 149.6, 138.2, 135.8, 128.9, 128.2, 127.4, 125.0, 90.6, 70.6,

70.5, 50.0, 32.2, 31.1, 6.7, 4.4 ; MS m/z : 396 (M^+), 367 (100%) ; HRMS (EI) Calcd. $C_{23}H_{32}O_2N_2Si$: 396.2233, Found : 396.2219



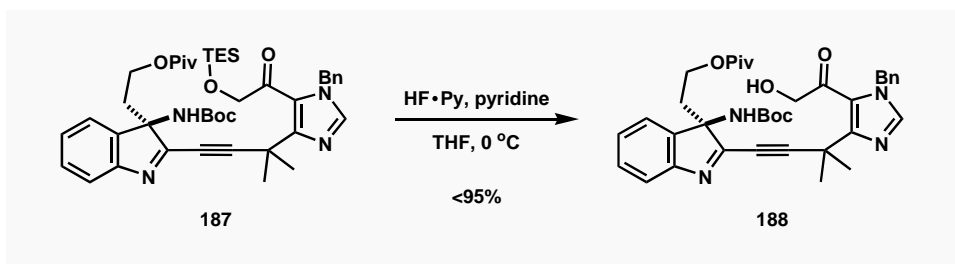
Coupling product 187 : To a mixture of lactam **172** (103 mg, 0.274 mmol) and 2,6-lutidine (96 μ l, 0.821 mmol, 3.0 eq.) in CH_2Cl_2 (1.4 ml) was added Tf_2O (69 μ l, 0.411 mmol, 1.5 eq.) at $-78^\circ C$. After the reaction mixture was stirred for 1 h, 2-propanol (0.210 ml, 2.74 mmol, 10 eq.) was added and stirred for 60 min. The reaction was quenched with a saturated $NaHCO_3$ solution. The mixture was extracted with Et_2O , washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to give corresponding crude triflate as orange oil, which was used in the next step without further purification.

To a solution of triflate in degassed THF (0.70 ml) were added Et_3N (0.383 ml, 2.74 mmol, 10 eq.), alkyne **186** (109 mg, 0.274 mmol, 1.0 eq.) in THF (0.70 ml), CuI (16 mg, 82.1 μ mol, 30 mol%), and $Pd(PPh_3)_4$ (38 mg, 32.9 μ mol, 12 mol%) at rt. After the reaction mixture was stirred for 1 h, water was added and the resultant mixture was extracted with $AcOEt$. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 to 2:1 $AcOEt$:hexane) to give coupling product **187** as a red oil (135 mg, 0.179 mmol, 65% for 2 steps).

IR (neat) : 3438, 3312, 2958, 2876, 2222, 1723, 1498, 1480, 1456, 1366 cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50 – 7.48 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 6H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.29 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 1H), 2.27 – 2.23 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.14 (br, 18H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.50 (q, J = 8.0 Hz, 6H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 194.5, 178.0, 153.8, 153.5, 149.2, 138.9, 138.6, 135.7, 129.0, 128.9, 128.3, 127.4, 126.9, 125.2, 121.8, 121.7, 107.0, 80.1, 76.1, 70.3, 60.1, 50.2, 38.6, 34.6, 33.6, 30.9, 30.7, 27.9, 27.0, 6.7, 4.3 ; MS m/z : 755 ($M^+ + 1$), 91 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $C_{43}H_{59}O_6N_4Si$: 755.4204, Found : 755.4190

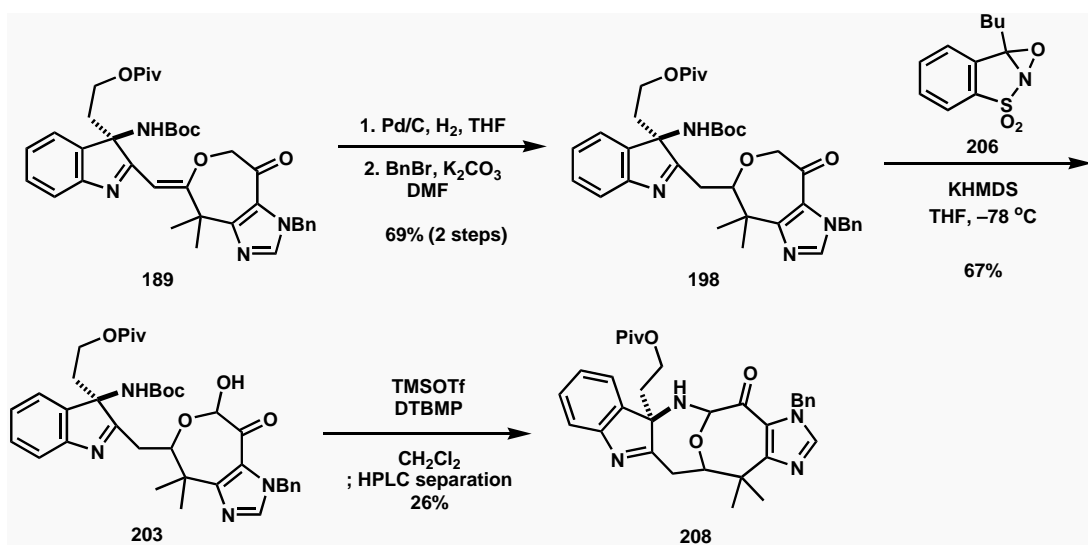
Alkene 189 (Table 14, entry 1): To a solution of TES ether **187** (149 mg, 0.256 mmol) in THF (2.6 ml) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.307 ml, 0.307 mmol, 1.2 eq.) at $-20^\circ C$. After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution. The mixture was extracted with $AcOEt$, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 to 2:1 $AcOEt$:hexane) to give ether **189** as a yellow amorphous solid (149 mg, 0.232 mmol, 91%).

IR (neat) : 3261, 2976, 2932, 1714, 1701, 1513, 1480, 1456, 1366 cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.60 – 7.58 (m, 2H), 7.37 – 7.17 (m, 8H), 6.06 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.02 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.05 – 4.02 (m, 2H), 2.26 (br, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (br, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.01 (br, 9H) ; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.4, 178.0, 176.1, 172.3, 157.1, 154.9, 142.3, 137.9, 136.1, 129.2, 129.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.7, 126.0, 125.3, 123.9, 121.7, 121.5, 101.6, 80.1, 77.4, 70.4, 60.6, 51.1, 46.3, 38.7, 34.8, 27.8, 27.1 ; MS m/z : 641 ($M^+ + 1$), 641 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $C_{37}H_{44}O_6N_4$: 641.3339, Found : 641.3348



Alcohol 188 (Table 14, entry 4) : To a solution of TES ether **187** (21.3 mg, 0.0282 mmol) in THF (1.5 ml) was added a buffered solution of HF·Py (stock solution prepared from 1.0 ml of HF·Py, 2.0 ml of pyridine, and 8.0 ml of THF, 0.20 ml) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 20 min, the buffered solution of HF·Py (0.10 ml) was added. After the reaction mixture was stirred for 40 min, the reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (2:1 AcOEt:hexane) to give alcohol **188** with some by-products as a white amorphous solid (17.8 mg, <0.232 mmol, <95%).

IR (neat) : 3266, 2977, 2933, 2223, 1713, 1480, 1367 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.59 (br, 2H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.14 (br, 9H) ; MS *m/z* : 641 (M⁺+1), 641 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. C₃₇H₄₄O₆N₄ : 641.3339, Found : 641.3348



Ketone 198 (Table 16, entry 6) : A solution of alkene **189** (549 mg, 0.857 mmol) in THF (34 ml) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (549 mg) under atmospheric pressure of H₂. After the reaction mixture was stirred for 14 h, the mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give corresponding crude alkane, which was used in the next step without further purification.

The solution of crude imidazole in DMF (8.6 ml) were added K₂CO₃ (592 mg, 4.28 mmol, 5.0 eq.) and BnBr (0.296 ml, 2.57 mmol, 3.0 eq.) at rt. After the reaction mixture was stirred for 2 h, the reaction was quenched with a saturated NH₄Cl solution at 0 °C. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 to 2:1 AcOEt:hexane) to give ketone **198** as a white amorphous solid (382 mg, 0.594 mmol, 69% for 2 steps).

IR (neat) : 3357, 3269, 2975, 2933, 1721, 1703, 1650, 1515, 1457, 1367 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (s,

¹H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 8H), 5.53 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.09 (br, 1H), 3.88 (br, 1H), 2.81 – 2.77 (m, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.28 – 1.11 (br, 9H) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 194.1, 184.4, 177.7, 159.8, 153.7, 142.2, 136.4, 128.9, 128.6, 127.7, 127.24, 127.16, 125.4, 124.0, 121.4, 120.7, 120.5, 83.4, 80.2, 78.1, 70.1, 60.1, 50.7, 43.9, 38.5, 34.1, 30.3, 27.7, 27.0, 26.1, 22.5 ; MS *m/z* : 642 (M⁺), 562 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. C₃₇H₄₆O₆N₄ : 642.3417, Found : 642.3418

Hemiacetal 203 : A solution of ketone **198** (22.4 mg, 0.0348 mmol) in THF (0.35 ml) was added NaHMDS (0.5 M in THF, 0.0871 mmol, 0.174 ml) slowly at –78 °C. After the reaction mixture was stirred for 15 min, 3-butyl-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide oxide **206** (25 mg, 0.105 mmol, 3.0 eq.) in THF (1.0 ml) was added. After the reaction mixture was stirred for 30 min, the reaction mixture was quenched with AcOH (0.5 M in THF, 0.209 ml, 0.105 mmol, 3.0 eq.) and H₂O. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:1 to 4:1 AcOEt:hexane) to give hemiacetal **203** as a yellow amorphous solid (15.3 mg, 0.0232 mmol, 67%).

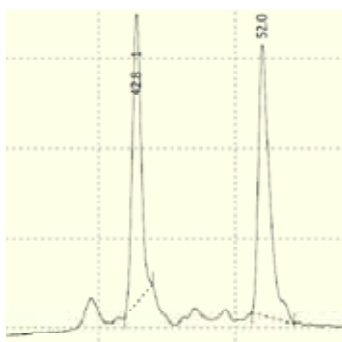
IR (neat) : 3346, 3276, 2979, 2931, 1720, 1709, 1662, 1513, 1459, 1367 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 8H), 5.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.86 (br, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.21 (br, 18H) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 190.6, 184.7, 178.2, 160.7, 153.8, 142.9, 136.1, 129.1, 128.9, 128.8, 128.1, 127.9, 127.3, 125.6, 123.0, 121.6, 120.9, 98.8, 80.8, 77.3, 70.4, 60.9, 51.1, 43.5, 38.7, 34.1, 30.7, 27.9, 27.2, 25.5, 23.6 ; MS *m/z* : 659 (M⁺+1), 57 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. C₃₇H₄₇O₇N₄ : 659.3445, Found : 659.3424

***N,O*-acetal 208 (Table 19, entry 4)** : A solution of hemiacetal **203** (11.9 mg, 0.0181 mmol) in CH₂Cl₂ (0.36 ml) were added 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (22 mg, 0.108 mmol, 6.0 eq.) and TMSOTf (0.013 ml, 0.0723 mmol, 4.0 eq.). After the reaction mixture was stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (2:1 to 1:0 AcOEt:hexane) to give a mixture of *N,O*-acetal **203** and undesired products as red oil (6.9 mg). Then the red oil was purified by reverse HPLC to give *N,O*-acetal **203** (2.5 mg, 4.6 μmol, 26%). (Caution : After the purification by reverse HPLC, the solvent needed to be removed – 5 °C under high vacuum.)

HPLC condition and column chromatogram.

Column : Hydrosphere C 18

Mobile phase : (A) MeOH / (B) H₂O



Gradient Table

Time [min]	A [%]	B [%]	Flow [ml/min]
Initial	50	50	1.000
5.00	50	50	1.000
20.00	80	20	1.000
30.00	90	10	1.000
60.00	100	0	1.000
120.00	100	0	1.000

Result Table (Uncal - SS_2776-1 - U-PAD2 - 1)

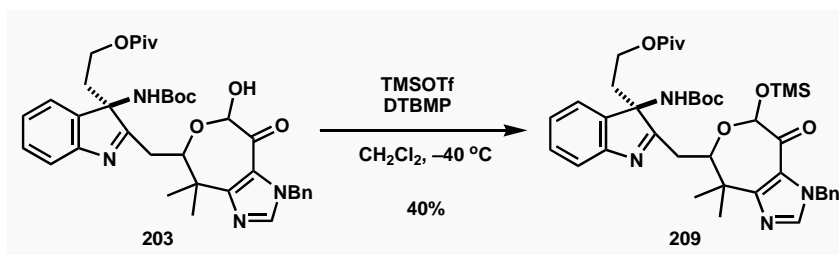
	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]
1	42.776	144.100	3.225	45.4	51.5	0.70
2	51.964	173.340	3.036	54.6	48.5	0.84
Total		317.440	6.261	100.0	100.0	

IR (neat) : 3368, 3295, 2961, 2927, 1725, 1660, 1458 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 8H), 5.66 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H),

4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 9.6, 18.8$ Hz, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.13 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 192.8, 186.7, 178.3, 160.0, 153.3, 142.5, 142.2, 136.3, 129.2, 128.8, 128.1, 127.8, 126.1, 123.2, 122.5, 120.7, 98.9, 77.2, 69.8, 60.4, 50.8, 43.4, 38.7, 35.6, 30.2, 27.1, 26.5, 22.5 ; MS m/z : 541 ($\text{M}^+ + 1$), 91 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}_4$: 541.2815, Found : 541.2806

* When 64.9 mg of hemiacetal **203** was used, the diastereo-mixture of **208** was obtained.

dr = ca. 2:1 ; δ : 7.61 (s, 0.33H), 7.60 (s, 0.67H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.33H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.67H), 7.37 – 7.18 (m, 8H), 5.66 (s, 0.67H), 5.51 (d, $J = 18.6$ Hz, 0.33H), 5.49 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.67H), 5.46 (s, 0.33H), 5.46 (d, $J = 18.6$ Hz, 0.33H), 5.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.67H), 4.95 (d, $J = 10.2$ Hz, 0.33H), 4.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 0.67H), 4.05 – 3.99 (m, 0.67H), 3.93 – 3.86 (m, 0.67H), 3.84 – 3.77 (m, 0.33H), 3.16 (d, $J = 18.6$ Hz, 0.33H), 3.03 (d, $J = 18.8$ Hz, 0.67H), 2.88 (dd, $J = 9.6, 18.8$ Hz, 0.66H), 2.86 (m, 0.33H), 2.43 – 2.40 (m, 0.33H), 2.35 – 2.28 (m, 0.67H), 2.13 – 2.08 (m, 0.33H), 1.99 – 1.93 (m, 0.67H), 1.54 (s, 2.01H), 1.47 (s, 0.99H), 1.42 (s, 0.99H), 1.37 (s, 2.01H), 1.13 (s, 6.03H), 1.11 (s, 2.97H) ; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 192.8, 191.1, 187.8, 186.7, 178.4, 178.3, 160.0, 159.5, 153.3, 151.5, 142.6, 142.5, 142.2, 141.2, 136.3, 136.2, 129.5, 129.2, 128.9, 128.8, 128.15, 128.06, 127.9, 127.8, 126.7, 126.1, 123.3, 123.2, 122.5, 122.3, 120.7, 120.4, 98.9, 97.2, 77.2, 73.3, 70.1, 69.8, 60.2, 60.4, 51.0, 50.8, 43.4, 38.7, 36.0, 35.6, 30.2, 28.4, 27.2, 27.1, 26.5, 26.0, 22.5, 22.4



TMS ether 209 : A solution of hemiacetal **203** (40.4 mg, 0.0613 mmol) in CH_2Cl_2 (1.2 ml) were added 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (76 mg, 0.368 mmol, 6.0 eq.) and TMSOTf (0.044 ml, 0.245 mmol, 4.0 eq.) at -40°C . After the reaction mixture was stirred for 10 min, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO_3 solution. The mixture was extracted with AcOEt , washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:2 to 1:1 AcOEt :hexane) to give the TMS ether **209** (17.8 mg, 0.0244 mmol, 40%) as a yellow oil.

IR (neat) : 3346, 3276, 2971, 2931, 1720, 1709, 1662, 1513, 1459, 1367 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 8H), 5.72 (br, 1H), 5.49 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.19 (br, 2H), 2.88 (dd, $J = 1.6, 14.4$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 1.62 – 1.58 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (br, 18H), 0.016 (s, 9H) ; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 192.1, 184.1, 177.5, 159.4, 153.4, 142.0, 135.8, 128.7, 128.4, 127.6, 127.3, 125.1, 122.9, 121.3, 120.6, 98.4, 80.0, 77.3, 69.8, 60.5, 50.4, 42.8, 38.4, 33.9, 30.0, 27.5, 26.8, 25.9, 22.1, 0.0 ; MS m/z : 731 ($\text{M}^+ + 1$), 731 (100%) ; HRMS (FAB) Calcd. $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{O}_7\text{N}_4\text{Si}$: 731.3840, Found : 731.3807

- 1) **triprostatin** : *isolation* ; Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R.; Ubukata, M.; Takahashi, I.; Isono, K.; Osada, H. *J. Antibiotics*, **1995**, *48*, 1382-1383.
- Synthesis* ; (a) Depew, K. M.; Danishefsky, S. J.; Rosen, N.; Sepp-Lorenzino, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12463-12464. (b) Gan, T.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1301-1304. (c) Gan, T.; Liu, R.; Yu, P.; Zhao, S.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9298-9304. (d) Zhao, S.; Gan, T.; Yu, P.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7009-7012. (e) Schkeryantz, J. M.; Woo, J. C. G.; Siliphaivanh, P.; Depew, K. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11964-11975. (f) Cardoso, A. S.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3611-3613. (g) Wang, H.; Usui, T.; Osada, H.; Ganesan, A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1577-1585. (h) Wang, B.; Chen, L.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1463-1466. (i) Caballero, E.; Avendño, C.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6944-6951. (j) Cardoso, A. S. P.; Marques, M. M. B.; Srinivasan, N.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Rzepa, H. S. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3966-3972.
- Macroline** : *synthesis* ; (a) Esmond, R. W.; Le Quesne, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7117-7119. (b) Bi, Y.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4501-4504. (c) Bi, Y.; Zhang, L.-H.; Hamaker, L. K.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9027-9041. (d) Tran, Y. S.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4289-4291. (e) Liao, X.; Zhou, H.; Yu, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8884-8890.
- Koumidine** : *isolation* : Jin, H. L.; Xu, R. S. *Acta Chim. Sinica*, **1982**, *40*, 1129.
- Synthesis* ; (a) Takayama, H.; Kitajima, M.; Wongseripipatana, S.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 1075-1076. (b) Magnus, P.; Mugrage, B.; DeLuca, M. R.; Cain, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 786-789. (c) Magnus, P.; Mugrage, B.; DeLuca, M. R.; Cain, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5220-5230. (d) Bailey, P. D.; McIay, N.; R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3895-3898. (e) Kitajima, M.; Takayama, H.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 1773-1779. (f) Bailey, P. D.; McIay, N. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 442-449. (g) Cao, H.; Yu, J.; Wearing, X. Z.; Zhang, C.; Liu, X.; Deschamps, J.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8013-8017.
- Spirotryprostatin**: *isolation* ; Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651-12666.
- Synthesis* : (a) Edmondson, S. D.; Danishefsky, S. J.; *Angewandte. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1138-1140. (b) Edmondson, S. D.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147-2155. (c) Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666-5667. (d) von Nussbaum, F.; Danishefsky, S. J. *Angewandte. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2175-2178. (e) Wang, H.; Ganesan, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4685-4693. (f) Overman, L. E.; Rosen, M. *Angewandte. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4596-4599. (g) Sebahar, P. R.; Osada, H.; Usui, T.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311-6322. (h) Bagul, T. D.; Lakshmaiah, G.; Kawabata, T.; Fuji, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 249-251. (i) Meyers, C.; Carreira, E. M. *Angewandte. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 694-696. (j) Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135-3137. (k) Miyake, F. Y.; Yakushiji, K.; Horne, D. A. *Angewandte. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5357-5360. (l) Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9503-9515. (m) Miyake, F. Y.; Yakushiji, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4249-4251. (n) Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505-11515. (o) Trost, B. M.; Stiles, D. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2763-2766. (p) Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6514-6525.
- Alstonisine** : *isolation* : Elderfield, R. C.; Gilman, R. E. *Phytochem.* **1972**, *11*, 339-343.
- synthesis* ; (a) Garnick R. L.; Le Quesne, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4123-4219. (b) Peterson, A.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 120-129. (c) Yu, P.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8799-8802. (d) Wearing, X. Z.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4237-4240. (e) Yang, J.; Wearing, X. Z.; Le Quesne, P. W.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *71*, 1431-1440.

Humantenine : isolation ; Yang, J. S.; Chen, W. *Acta. Pharm. Sinca*, **1984**, *19*, 399.

synthesis ; (a) Takayama H.; Masubuchi, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1327-1336. (b) Takayama, H.; Kitajima, M.; Ogata, K.; Sakai, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4583-4584.

2) (a) Ubaidullaev, K. A.; Shakirov, R.; Yunosov, S.Y. *Khim. Prir. Soedin.* **1976**, *12*, 553-554. (b) Rasmussen, H. B.; MacLeod, J. K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1152-1154. (c) Kawasaki, T.; Nagaoka, M.; Satoh, T.; Okamoto, A.; Ukon, R.; Ogawa, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3493-3503.

3) (a) Jiao, R. H.; Xu, S.; Liu, J. Y.; Ge, H. M.; Ding, H.; Xu, C.; Zhu, H. L.; Tan, R. X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5709-5712. (b) Toumi, M.; Couty, F.; Marrot, J.; Evano, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5027-5030. (c) Malgesini, B.; Forte, B.; Borghi, D.; Quartieri, F.; Gennari, C.; Papeo, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7922-7929.

4) (a) Tokunaga, T.; Hume, W. E. Umezome, T.; Okazaki, K.; Ueki, Y.; Kumagai, K.; Hourai, S.; Nagamine, J.; Seki, H.; Taiji, M.; Noguchi, H.; Nagata R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4641-4649. (b) Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946-6948.

5) (a) Shintani, R.; Inoue, M.; Hayashi T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353-3356. (b) Malkov, A. V.; Kabeshov, M. A.; Bella, M.; Kysilka, O.; Malyshev, D. A.; Pluháčková, K.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5473-5476. (c) Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6313-6316. (d) Toullec, P. Y.; Jagt, R. B. C.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2715-2718. (e) Lai, H.; Huang, Z.; Wu, Q.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 283-288. (f) Itoh, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854-3857. (g) Ishimaru, T.; Shibata, N.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16488-16489.

6) (a) Emura, T.; Esaki, T.; Tachibana, K.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8559-8564. (a) Esaki, T.; Emura, T.; Hoshino, E. WO 9419322. (b) Chiba, T.; Kinoshita, Y.; Sawada, M.; Kishi, K.; Baba, A.; Hoshino, E. *Yale J. Biol. Med.* **1998**, *71*, 247. (c) Lindstrom, E.; Bjorkqvist, M.; Hakanson, R. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *172*, 530. (d) Ding, X.-Q.; Lindstrom, E.; Hakanson, R. *Pharmacol. Toxicol.* **1997**, *81*, 232. (e) Miyata, K.; Nishida, A.; Honda, K. *Folia Pharmacol. Jpn.* **1995**, *106*, 171-180. (f) Shikunami, Y.; Matsusue, Y.; Nakamura, T. *Biomaterials* **2005**, *26*, 5542-5551. (g) 抗潰瘍薬としては、他にヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬があるが、これらは長期投与時には発癌性を示す危険性を有する。しかし、ガストリン/CCK-B 受容体のアンタゴニストは、長期投与によっても ECL 細胞の過剰増殖や、それに伴う胃粘膜の肥厚を起こさないことから、胃粘膜の癌様腫を起こす危険性を持たない。

また、胃酸分泌抑制薬の臨床の場における大きな問題点として、消化性潰瘍あるいは逆流性食道炎の再発率の高さがあるが、その再発の一因としてヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬の連続投与による胃酸のリバンドがある。一方でガストリン/CCK-B 受容体のアンタゴニストは、連続投与によっても胃酸のリバンドが起きないことから、消化性潰瘍あるいは逆流性食道炎の再発率を低く抑えられることが期待される。

以上のように、ガストリン/CCK-B 受容体のアンタゴニストは新しい機序の抗潰瘍薬として期待される。

7) (a) Gilles, G.; Claudine, S. L. *Stress* **2003**, *6*, 199. (b) Bernard, K.; Bogliolo, S.; Ehrenfeld, J. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 1037. (c) Shimazaki, T.; Iijima, M.; Chaki, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *543*, 63-67. (d) Decaux, G.; Soupart, A.; Vassart, G. *Lancet* **2008**, *371*, 1624-1632.

8) Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Páez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H.-P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science* **2010**, *329*, 1175-1180.

9) (a) Chevolot, L.; Chevolot, A. M.; Gajhede, M.; Larsen, C.; Anthoni, U.; Christophersen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4542-4543. (b) Anthoni, U.; Chevolot, L.; Larsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*,

- 10) (a) Takayama, H.; Mori, I.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Lajis, N. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2945-2948. (b) Matsuda, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 125-128. (c) Newhouse, T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10886-10887. (d) Newhouse, T.; Lewis, C. A.; Eastman, K. J.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7119-7137. (e) Takahashi, N.; Ito, T.; Matsuda, Y.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2501-2503.
- 11) (a) Lesma, G.; Landoni, N.; Pilati, T.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4537-4541. (b) Jia, Y.-X.; Hillgren, J. M.; Watson, E. L.; Marsden, S. P.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4040-4042. (c) Cheng, L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3874-3877. (d) Mouri, S.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Furutani, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1255-1257.
- 12) (a) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417-424. (b) Davies, H. M. L.; Long, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3518-3520. (c) Espino, C. G.; Du Bois, J. In *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Evans, P. A., Ed.; Wiley-VHC: Weinheim, 2005; pp 379-416. (d) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2919.
- 13) (a) Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1950-1951. (b) Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.
- 14) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401.
- 15) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729.
- 16) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.
- 17) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548.
- 18) Espino, C. G.; Bois, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.
- 19) (a) Hinman, A.; Bois, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511. (b) Fleming, J. J.; Bois, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926-3927. (c) Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Bois, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9964-9975. (d) Mulcahy, J. V.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630-12631. (e) When, P. M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3802-3805.
- 20) (a) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936. (b) Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076. (c) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777-2779.
- 21) (a) Lebel, H.; Huard, K.; Lécourt, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199. (b) Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230.
- 22) Nögel, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087-1105.
- 23) (a) Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561-9564. (b) Tsutsui, H.; Abe, T.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1366-1368.
- 24) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920.
- 25) Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1019-1026.
- 26) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013-5016.
- 27) Anada, M.; Tanaka, M.; Washio, T.; Yamawaki, M.; Abe, T.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4559-456.
- 28) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221.
- 29) (a) Padwa, A.; Stengel, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2137-2139. (b) Padwa, A.; Flick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6377-6386.
- 30) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920.
- 31) Beaumont, S.; Pons, V.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1634-1637.
- 32) Anthoni, U.; Bock, K.; Chevolot, L.; Larsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5638-5639.

- 33) (a) Baran, P. S.; Shenvi, R. A.; Mitos, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3714-3712. (b) Baran, P. S.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14028-14029.
- 34) (a) Lin, X.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2631-2633. (b) Sun, C.; Lin, X.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3159-3166. (c) Sun, C.; Camp, J. E.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1779-1781.
- 35) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429-438.
- 36) (a) Nishikawa, T.; Kajii, S.; Isobe, M. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 440-441. (b) Nishikawa, T.; Kajii, S.; Isobe, M. *Synlett* **2004**, *11*, 2025-2027. (c) Kajii, S.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 594-597. (d) Kajii, S.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Chem. Commun.* **2008**, 3121-3123.
- 37) Black, P. J.; Hecker, E. A.; Magnus, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6364-6367.
- 38) Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5521-5524.
- 39) Sengupta, A. K.; Gupta, A. A. *Indian J. Chem.* **1983**, *22B*, 263-266.
- 40) Sumi, S.; Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1891-1893.
- 41) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-7559.
- 42) (a) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173-5174. (b) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Sato, T.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109-5112. (c) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Synlett*, **1994**, 353-355. (d) Watanabe, N.; Anada, M.; Hashimoto, S.; Ikegami, S. *Synlett*, **1994**, 1031-1033. (e) Watanabe, N.; Ohtake, Y.; Hashimoto, S.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1491-1494.
- 43) (a) Watanabe, N.; Ogawa, T.; Ohtake, Y.; Ikegami, S.; Hashimoto, S. *Synlett*, **1996**, 85-86. (b) Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 79-82. (c) Anada, M.; Watanabe, N.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.*, **1998**, 1517-1518. (d) Natori, Y.; Anada, M.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2006**, *71*, 635-647.
- 44) (a) Tsutsui, H.; Yamaguchi, Y.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 817-821. (b) Anada, M.; Tanaka, M.; Washio, T.; Yamawaki, M.; Abe, T.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4559-4562.
- 45) (a) Yamawaki, M.; Tanaka, M.; Abe, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2007**, *72*, 709-721. (b) Tanaka, M.; Kurosaki, K.; Wasahiro, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8799-8802. (c) Anada, M.; Tanaka, M.; Shimada, N.; Nambu, H.; Yamawaki, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3069-3077.
- 46) Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-568.
- 47) related examples of oxidation of carbamates to carbonyl compounds under Du Bois' condition. (a) Bodner, R.; Marcellino, B. K.; Severino, A.; Smenton, A.L.; Rojas, C. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3988-3996. (b) Gupta, R. G.; Sogi, K. M.; Bernard, S. E.; Decatur, J. D.; Rojas, C. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1527-1530.
- 48) Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B.; Autry, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.* **1995**, 619-621.
- 49) (a) Miyashita, M.; Sasaki, M.; Hattori, I.; Sakai, M.; Tanino, K. *Science* **2004**, *305*, 495-499. : the other examples of the use of deuterium isotope effects in natural product synthesis, see: (b) Clive, D. L. J.; Cantin, M.; Khodabocus, A.; Kong, X.; Tao, Y. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 7919-7930. (c) Clive, D. L. J.; Tao, Y.; Khodabocus, A.; Wu, Y.-J.; Angoh, A. G.; Bennett, S. M.; Boddy, C. N.; Bordeleau, L.; Kellner, D.; Kleiner, G.; Middleton, D. S.; Nichols, C. J.; Richardson, S. R. Vernon, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11275-11286. (d) Vedejs, E.; Little, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 748-749.
- 50) (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412-8413. (b) Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1739-1741.
- 51) Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7522-7524.
- 52) (a) DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7230-7231. (b) DeAngelis, A.; Boruta, D. T.; Lubin, J.-B.; Plampin, III, J. N.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *Chem. Commun.* **2010**, 4541-4543.
- 53) Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383-16385.

- 54) Nagamatsu, T.; Kunieda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1249-1251.
- 55) Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 6264-6266.
- 56) Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4607-4610.
- 57) Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.
- 58) Korakas, P.; Chaffee, S.; Shotwell, J. B.; Duque, P.; Wood, J. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 12054-12057.
- 59) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.
- 60) (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett*, **1996**, 521-522.
- 61) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- 62) (a) Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729-1731. (b) Netherton, M.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295-4298.
- 63) Nakamura, K.; Okubo, H.; Yamaguchi, M. *Synlett* **1999**, *5*, 549-550.
- 64) Powell, N. A.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7901-7904.
- 65) (a) Myers, A. G.; Zheng, B.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7505. (b) Fuwa, H.; Goto, T.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2211-2214.
- 66) (a) Boland, W.; Schroer, N.; Sieler, M.; Feigel, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1025-1040. (b) Borhan, B.; Souto, M. L.; Um, J. M.; Zhou, B.; Nakanishi, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1172-1175. (c) Aerssens, M. H. P. J.; van der Heiden, R.; Heus, M.; Brandsma, J. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3421-3425.
- 67) (a) Schwartz, Z.; Hart, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116. (b) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679-680. (c) Buchwald, S. L.; Lemaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T. King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3895-3898. (d) Lipshutz, B. H.; Kell, R.; Barton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5861-5864.
- 68) Osborn, J.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.
- 69) (a) Cortese, N. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3985-3987. (b) Tani, K.; Ono, N.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 386-387.
- 70) (a) Brestensky, D. M.; Houseland, D. E.; McGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749-3752. (b) Daeuble, J. F.; MacGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2397-2400.
- 71) (a) Seyferth, D.; Heeren, J. K.; Singh, G.; Grun, S. O.; Hughes, W. B. *J. Organomet. Chem.* **1966**, *5*, 267-274. (b) Conway, J. C.; Quayle, P.; Regan, A. C.; Urch, C. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910-11923.
- 72) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173-2174.
- 73) (a) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040. (b) Wulff, W. D.; Peterson, G. A.; Bauta, W. E.; Chan, K.-S.; Faron, K. L.; Gilbertson, S. R.; Kaesler, R. W.; Young, D. C.; Murray, C. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 277-279. (c) Smith, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3935-3948. (d) Buynak, J. D.; Vogeti, L.; Chen, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2953-2956 (e) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4307-4310. (f) Fürstner, A.; Fenster, M. D. B.; Fasching, B.; Godbout, C.; Radkowski, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5510-5515.
- 74) (a) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359-5364. (b) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911. (c) Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600-7605. (d) Casado, A.; Espinet, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 1305-1309.
- 75) (a) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angewandte. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132-1136. (b) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294-3308.
- 76) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.
- 77) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

- 78) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcommlf G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.
- 79) Parikh, J. R.; Doering, W. V. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505-5507.
- 80) (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 43, 8019-8022. (b) De Munari, S.; Frigerio, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9272-9279.
- 81) (a) Kraus, G. A.; Roth B. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4825-4830. (b) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1175-1176. (c) Bal, B. S.; Childers, W. E. , Jr.; Pinnick, H. W.; *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.
- 82) (a) Seyferth, D.; Marmor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2493-2496. (b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4997.
- 83) (a) Corey, E. J.; Cashman, J. R.; Eckrich, T. M.; Corey, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 713-715. (b) Tanaka, H.; Hasegawa, T.; Iwashima, M.; Iguchi, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1103-1106.
- 84) Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2183-2192.
- 85) (a) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135-1138. (b) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29-68. (c) Steel, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 2727-2751.
- 86) (a) Davis, F. A.; Nadir, U. K.; Kluger, W. Q. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 25-26. (b) Davis, F. A.; Abdul-Malik, N. F.; Awad, S. B.; Harakal, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 917-920. (c) Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. G.; Finn, J. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3241-3243. (d) Davis, F. A.; Towson, J. C.; Vashi, D. B.; ThimmaReddy, R.; MacCauley, J. P. Jr.; Harakal, M. E.; Gosciniak, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1254-1261.
- 87) (a) Sonogawa, M.; Yokota, M.; Tomiyama, H.; Tomiyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 706-710. (b) Sonogawa, M.; Suzuka, H.; Tomiyama, A.; Tomiyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 782-787.
- 88) (a) Frank, R.; Schutkowski, M. *Chem. Commun.* **1996**, 2509-2510. (b) Miel, H.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7865-7866.
- 89) (a) Hamada, Y.; Kato, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3223-3226. (b) Sakaitani, M.; Ohfune, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 870-876. (c) Bastiaans, H. M. M.; van der Baan, J. L.; Ottenheijim, H. C. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3880-3889.
- 90) wo2006/9946 A1 2006.
- 91) US5510368 A1.1996.
- 92) Wensbo, D.; Gronowitz, S. *Tetrahedron* **2005**, 51, 10323.
- 93) Maklakov, S. A.; Smushkevich, Y. I.; Magedov, I. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2002**, 38, 539.
- 94) Rasmussen, T.; Jensen, J.; Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. H. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1553-1558.

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻さらに本論文作成に際し御尽力賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 岩淵好治 先生に謹んで感謝致します。また、私が研究室に配属された六年前から、本研究の計画、実施、考察にわたり御指導頂きました東北大学大学院薬学研究科助教 澁谷正俊 先生に深く感謝致します。

本研究の実施の際に多大なる御力添えをいただきました東北大学大学院薬学研究科准教授 叶直樹 先生、東北大学大学院薬学研究科助手 福田隼 先生、元東北大学大学院薬学研究科 菅原勉 先生に厚く御礼申し上げます。また、富澤正樹 博士、池田周平 博士、鈴木裕行 修士、山越博幸 博士、今泉貴充 修士をはじめとする東北大学大学院薬学研究科合成制御化学分野の諸先輩方、佐藤貴恒 修士をはじめとする東北大学大学院薬学研究科の同期学友諸氏、及び笹野裕介 修士、渋谷拓郎 修士をはじめとする東北大学大学院薬学研究科合成制御化学分野の後輩諸氏に感謝致します。

本論文の審査にあたり有益な御助言賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 徳山英利 先生、東北大学大学院薬学研究科准教授 廣谷功 先生に厚く御礼申し上げます。

また、国際学会への参加の支援、韓国への短期留学、外国人学生の受け入れ支援など、英語を使う機会、数々の発表機会を提供してくださいましたグローバル COE プログラム、ならびに拠点リーダーである東北大学大学院薬学研究科・理学研究科教授 山口雅彦 先生、また数々の製薬、化学企業への社会見学会の機会を提供してくださいました東北大学大学院理学研究科・薬学研究科教授 長秀連 先生に厚く御礼申し上げます。

質量スペクトルの測定を行って頂きました東北大学大学院薬学研究科中央分析室の川村一善氏ならびに鈴木恵氏に心より御礼申し上げます。

本研究の一部は日本学術振興会特別研究員研究奨励費 (20・7345) および東北大学グローバル COE プログラム特別研究奨励費の交付を受けたものであり、ここに感謝致します。

最後に、これまで様々な面で支援して頂き、9年間という長い学生生活を終始温かい目で見守って下さいました父 佐藤茂、母 英子 に心から感謝致します。